

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC

Trabalho de Conclusão de Curso | Bacharelado em Química

Felipe da Silva Sales

**Extração, isolamento e caracterização de  
luteolina das partes aéreas de *Vernonanthura  
polyanthes* (Asteraceae)**

Santo André  
ABRIL - 2023

FELIPE DA SILVA SALES

**EXTRAÇÃO, ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE LUTEOLINA  
DAS PARTES AÉREAS DE *Vernonanthura polyanthes*  
(ASTERACEAE)**

Monografia de Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Bacharelado em Química vinculado ao Centro de Ciências Naturais e Humanas (CCNH) da Universidade Federal do ABC (UFABC), *campus* de Santo André, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Química

**Orientação:** Prof. Dr. João Henrique Ghilardi Lago

*Dedico este trabalho de pesquisa a minha mãe Maria do Socorro e ao meu pai Valdeci.  
Ambos são minha maior referência e grandes incentivadores da realização dos meus sonhos.  
Muito obrigado, amos vocês!*

## **AGRADECIMENTO**

Antes de mais nada, agradeço a Deus pela proteção, força e autocontrole durante todo o processo.

Foi uma caminhada bem longa, neste tempo conheci bastante gente que se tornou importante em minha vida. Agradeço a minha amiga mais antiga, Letícia e toda sua família pelo imenso carinho, acolhimento e apoio. Meu muito obrigado a minha avó pelo imenso amor e carinho, sempre me colocando nas orações dela. Agradeço ao meu irmão Wellington por desejar o meu bem. Também agradeço aos meus amigos Pedro, Igor, Luana, Gabriela e Hideki por sempre compartilharem seus sonhos e conquistas comigo. Da mesma forma, sou gratíssimo a todos meus queridos amigos e afilhados que conheci enquanto estive no Grupo Escoteiro Monte Olimpo 384/SP. Sou grato a meus grandes amigos da UFRN, Edmilson e Giovanna, que até hoje colocam um sorriso do meu rosto.

Preciso agradecer a diversos educadores como Prof<sup>a</sup>. Ivone (Português); Prof<sup>a</sup>. Margarete (Matemática); Prof. Luciano (Técnico); Prof<sup>a</sup>. Daniela (Química) e toda equipe do Colégio Sion Arujá que sempre foram bastante solícitos e participativos durante meu crescimento, especialmente Fabiane, minha madrinha de formatura. Prof<sup>a</sup>. Liliane (Cálculo) pelo imenso carinho e dedicação em ensinar no ensino superior. Já na UFABC, os Prof. Queiruga e Prof<sup>a</sup>. Ana Paula sempre me encorajaram a não desistir e seguir firme, meu muito obrigado. Sou grato a uma boa parte dos professores na minha formação tanto do Bacharelado, quanto da Licenciatura em química que realmente se preocupavam com a qualidade da nossa aprendizagem. Neste momento, em especial, agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. João Lago, que compartilha muito do seu conhecimento e é responsável pelo meu desenvolvimento científico dentro da Química de Produtos Naturais, me sinto bastante acolhido dentro deste grupo de pesquisa, muito obrigado. Sou grato aos professores Alexandre e Amedea pela disposição de avaliarem e trazerem contribuições a este trabalho.

Na correria interdisciplinar dessa instituição, também fiz muitos amigos não só da química como também matemáticas/os, engenheira/os, físicas/os, biólogas/os e outras áreas. Só do PIBID posso destacar Carol, Beatriz, Leonardo A., Matheus,



Lourena, Alessandro, Gilmar, Amanda, Paula e a Prof<sup>a</sup>. Cíntia. De disciplinas em geral Ana Beatriz, Lídia, Michelle, Bruna, Antônio, Bárbara, Leonardo T., Heloisa, Pedro M. Kalvin, Lucas B. e Calvin, que além da parceria dentro das salas e laboratórios, sempre tínhamos um momento mais descontraído no RU ou qualquer outro canto da UFABC. Não posso deixar de destacar meus queridos Leonardo e Gabriela que sempre seguimos juntos (mesmo que separados) esse calvário da graduação. Também preciso agradecer ao Felipe Santana por me socorrer em diversos momentos da vida fora da universidade.

Sou muito grato aos técnicos do laboratório 406-3, Michelle e Willians, que além de serem uns queridos, sempre foram muito solícitos, contribuíram nas análises utilizando espectrofotômetro. Também sou grato a Sandra, Marly e Maria por serem pessoas extremamente carismáticas, sempre trazendo uma palavra amiga quando a gente mais precisava.

Agradeço também aos meus amigos e colegas de laboratório, lá do 407-3, onde passo maior parte do meu dia e realizo meus procedimentos. Especialmente, quero agradecer ao Carlos, Eric e Marina pela contribuição nos trabalhos, discussões (científicas ou não), mas principalmente pelo acolhimento e disponibilidade. Também sou muito grato a Simone que dava o melhor de si para auxiliar não só a mim, mas todos que tinham alguma demanda.

Por fim, com o coração um pouco mais apertado, faço agradecimentos a minha madrinha Ana, ao meu avô de coração Francisco, minha avó de coração Aparecida, amigos Marcelo, Clarice, Valmir e Padre Mario, pelo apoio e torcida, deixo o meu mais honesto obrigado *in memoriam*.

É impossível fazer ciência sem investimento e infraestrutura, por isso, agradeço à CAPES, CNPq, FAPESP e a UFABC por viabilizarem o andamento dos trabalhos do grupo de pesquisa em que faço parte.

Muito obrigado e todas e todos que torceram por mim até aqui e que também me ajudaram pelo caminho, hoje sou um homem mais forte e sábio quando comparado com quem eu era assim que cheguei, graças a todos os estímulos bons ou ruins, consegui.

## RESUMO

A *Vernonanthura polyanthes* (Asteraceae), conhecida popularmente por “assa-peixe”, é uma planta utilizada etnofarmacologicamente pelas propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias e, especialmente, para alívio de distúrbios respiratório. Neste vegetal foram encontrados metabólitos com ação medicinal tais como, saponinas, esteroides, triterpenoides e flavonoides. No presente trabalho, o extrato etanólico das partes aéreas de *V. polyanthes* foi submetido a partição com diferentes solventes (*n*-hexano, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOEt, e *n*-BuOH). Dado o acúmulo de flavonoides, a fase em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foi selecionada para realização de fracionamentos cromatográficos o que permitiu o isolamento de um flavonoide que foi caracterizado como luteolina via análises espectroscópicas de RMN e UV.

**Palavras-chave:** flavonoides; luteolina; assa-peixe; *Vernonanthura polyanthes*; espectroscopia.

## ABSTRACT

*Vernonanthura polyanthes* (Asteraceae), popularly known as “assa-peixe”, is a plant used ethnopharmacologically for its healing, anti-inflammatory properties and, especially, for the relief of respiratory disorders. In this vegetable, metabolites with medicinal action were found, such as saponins, steroids, triterpenoids and flavonoids. In the present work, the ethanolic extract of the aerial parts of *V. polyanthes* was partitioned with different solvents (*n*-hexane, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOEt, and *n*-BuOH). Given the accumulation of flavonoids, the CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> phase was selected for performing chromatographic fractionations, which allowed the isolation of a flavonoid that was characterized as luteolin via NMR and UV spectroscopic analysis.

**Keywords:** flavonoids; luteolin; assa-peixe; *Vernonanthura polyanthes*; spectroscopy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Fármacos aprovados por órgãos reguladores entre 1981-2019	11
<b>Figura 2.</b>	Espécime de <i>Vernonanthura polyanthes</i> do campus da UFABC em Santo André em setembro (A) e dezembro (B) de 2022, respectivamente.	13
<b>Figura 3.</b>	Representação simplificada da biossíntese dos flavonoides e exemplos de subgrupos	16
<b>Figura 4.</b>	Faixas de $\delta H$ de hidrogênios de grupos funcionais mais comuns	20
<b>Figura 5.</b>	Faixas de $\delta C$ de carbonos de grupos funcionais mais comuns	21
<b>Figura 6.</b>	Obtenção dos extratos brutos apolar ( <i>n</i> -hexano) e polar (etanol) das partes aéreas de <i>V. polyanthes</i>	26
<b>Figura 7.</b>	Esquema de ELL do extrato etanólico bruto da <i>V. polyanthes</i>	27
<b>Figura 8.</b>	Perfil cromatográfico dos grupos A-R revelado com radiação UV em 254 nm	29
<b>Figura 9.</b>	Perfil cromatográfico da fração diclorometano: a) UV $\lambda=365$ nm; b) UV $\lambda=254$ nm; c) sulfato cérico; d) cloreto férrico.	30
<b>Figura 10.</b>	Espectro de varredura da amostra "Grupo P" na faixa de $\lambda = 235 - 410$ nm	31
<b>Figura 11.</b>	Estruturas básicas de um flavonol e de uma flavona	31
<b>Figura 12.</b>	Atribuição dos sinais de H-6 e H-9 no RMN- $^1H$ do anel A	32
<b>Figura 13.</b>	Atribuição dos sinais de H-2', H-5' e H-6' no RMN- $^1H$ do anel B	32
<b>Figura 14.</b>	Atribuição dos sinais de RMN- $^{13}C$ dos carbonos mais desblindados	33
<b>Figura 15.</b>	Atribuição dos sinais de RMN- $^{13}C$ dos carbonos não oxigenados	33
<b>Figura 16.</b>	Correlações observadas no experimento HMBC $^1H$ - $^{13}C$ ( $CD_3OD$ , 500/125 MHz)	35

## LISTA DE SIGLAS

**AcOEt** – Acetato de Etila

**CCDA** – Cromatografia em Camada Delgada Analítica

**CD<sub>3</sub>OD** – Metanol Deuterado

***d*** – duplete

**EM** – Espectrometria de Massas

**EtOH** – etanol

**HMBC** – *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

**HSQC** – *Heteronuclear Single Quantum Correlation*

**IV** – Infravermelho

***J*** – constante de acoplamento

***m*** – multiplete

**MeOH** – Metanol

***n*-BuOH** – *n*-butanol

**PN** – Produto Natural

**RMN** – Ressonância Magnética Nuclear

***s*** – simpleto

***s/l*** – simpleto largo

**UV** – Ultravioleta

**UV** – Ultravioleta

**$\delta$**  – deslocamento químico

**$\lambda$**  – comprimento de onda

# Sumário

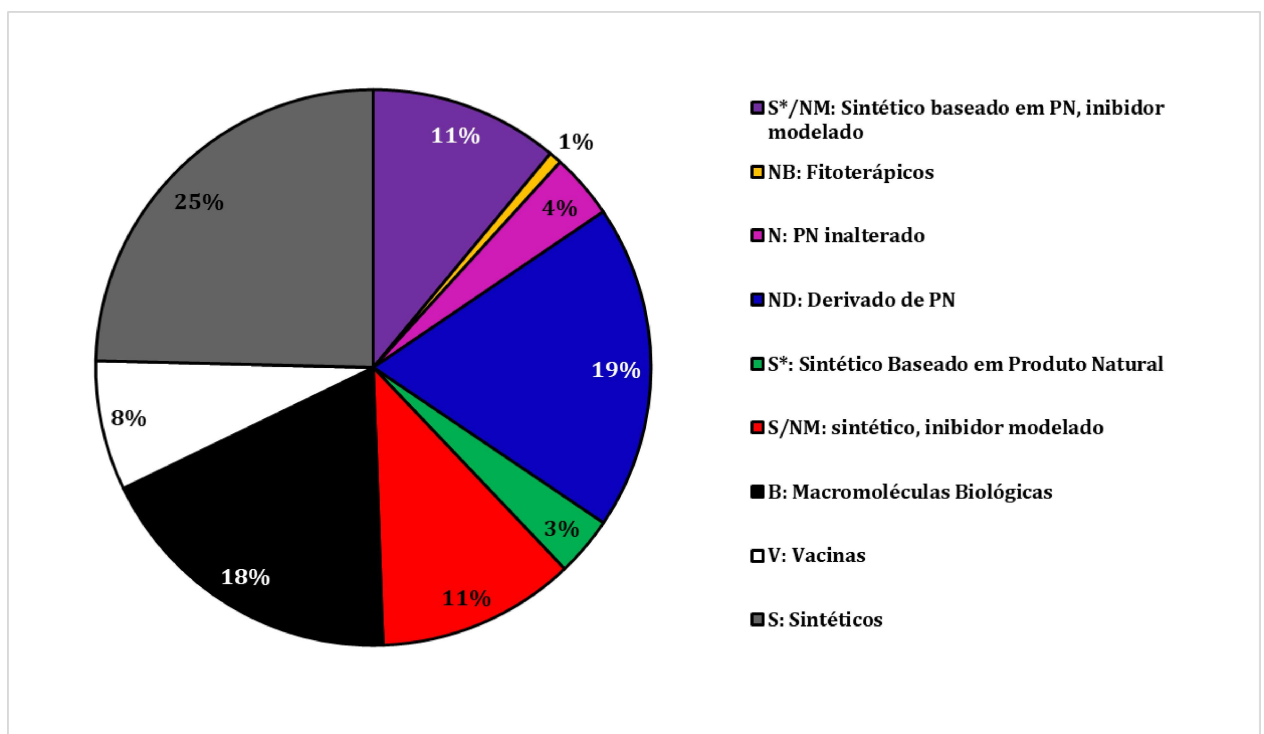
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1. A Química de Produtos Naturais</b> .....	11
<b>1.2. <i>Vernonanthura polyanthes</i> (Sprengel) Vega &amp; Dematteis (Asteraceae)</b> .....	12
<b>1.3. Flavonoides</b> .....	14
<b>1.4. Uso da RMN na Elucidação estrutural de compostos orgânicos</b> .....	19
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	23
<b>2.1. Gerais</b> .....	23
<b>2.2. Específicos</b> .....	23
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	24
<b>3.1. Equipamentos e Solventes</b> .....	24
3.1.1. <i>Equipamentos</i> .....	24
3.1.2. <i>Solventes</i> .....	24
3.1.3. <i>Material Cromatográfico</i> .....	25
<b>3.2. Material Vegetal</b> .....	25
<b>3.3. Extração</b> .....	25
3.3.1. <i>Extratos Brutos</i> .....	25
3.3.2. <i>Partição do Extrato Polar (extração líquido-líquido)</i> .....	26
<b>3.4. Fracionamento cromatográfico</b> .....	27
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	37
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38
<b>ANEXOS</b> .....	46

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. A Química de Produtos Naturais

Historicamente, os Produtos Naturais têm contribuído para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos além de abordagens terapêuticas frente a doenças como infecções de micro-organismos, distúrbios cardiovasculares e neurodegenerativos, cânceres, entre outras finalidades medicinais (ATANASOV *et al.*, 2021). Newman e Cragg (2020) apresentam dados sobre principais fármacos aprovados por agências regulatórias como FDA (*Food and Drug Administration*, dos Estados Unidos) no período de 1981 e 2019, onde cerca de 49% destes tem relação direta ou indireta com produtos naturais, demonstrando a importância das pesquisas dentro desta área (figura 1).

**Figura 1.** Fármacos aprovados por órgãos reguladores entre 1981-2019



Adaptado de Newman & Cragg (2020).

Como mencionado anteriormente, os PNs fornecem diversas estruturas que podem contribuir para produção e desenvolvimento de novos fármacos, desta forma,

esta área não fica restrita apenas à aspectos químicos ou botânicos, mas sim desempenha uma abordagem multidisciplinar com contribuições da bioquímica, ecologia, farmacologia e medicina. Além disto, os avanços tecnológicos permitiram desenvolvimentos científicos expressivos na descoberta de novas moléculas sobretudo pelas técnicas de separação, caracterização e a combinação delas (BERLINK et al., 2017; NEWMAN; CRAGG, 2020; ATANASOV *et al.*, 2021).

A biodiversidade brasileira não se restringe apenas às plantas terrestres (o que, por si só, apresenta imensa riqueza) mas também espécies fúngicas e organismos marinhos, o que acende o alerta para preservação e manutenção dos ecossistemas uma vez que podem ser uma poderosa fonte de moléculas bioativas (BERLINCK *et al.*, 2017; NEWMAN; CRAGG, 2020). Depois da Amazônia, o bioma Cerrado é o maior do país, e sofre com desmatamento pela expansão das atividades agropecuárias, apenas 8,3% do território é tido como protegido, porém, cerca de 6,5% se refere a cobertura vegetação nativa, o que é muito preocupante visto que o Cerrado é tido como um *hotspot* global de biodiversidade (COLLI; VIEIRA; DIANESE, 2020).

### **1.2. *Vernonanthura polyanthes* (Sprengel) Vega & Dematteis (Asteraceae)**

Popularmente conhecida como assa-peixe, cafera, estanca-sangue, chamarrita, erva-preá, cambará-guaçu, cambará-do-branco, cambará-açú, alecrim-do-campo, assa-peixe-do-pará, cambarazinho, casca-preta, tramanhém, erva-de-mula, mata-pasto e salsa-da-praia, a *Vernonanthura polyanthes* (Sprengel) Vega & Dematteis é pertencente à Asteraceae, mesma família que plantas como girassol, margarida, crisântemo, dente-de-leão, calêndula, jambu, marcela, arnica, margarida, camomila, picão-preto, guaco, dentre muitas outras, uma vez que foram catalogadas mais de 25.000 espécies distribuídas em 1.600 gêneros. Esta família, em especial, além de ser bastante extensa, é fonte de diversas moléculas de interesse terapêutico. (BESSADA; BARREIRA; OLIVEIRA, 2015; SOUZA *et al.*, 2017; CARVALHO *et al.*, 2018; GARCIA-OLIVEIRA *et al.*, 2021).

Esta planta é uma espécie nativa do Brasil que possui características tanto arbustivas quanto arbóreas com estatura média de 2,5 m, apresenta pronunciada ramificação das partes aéreas e caule com aspecto lenhoso. A inflorescência costuma ser branca podendo apresentar tonalidade rósea que amarelam quando secas, além



disso, exalam aroma característico e sua folhagem costuma ser verde de formato lanceolada (CASTRO *et al.*, 2023). Na figura 2 é apresentado um espécime situado no *campus* da UFABC em Santo André.

**Figura 2.** Espécime de *Vernonanthura polyanthes* do *campus* da UFABC em Santo André em setembro (A) e dezembro (B) de 2022, respectivamente.



*Autoria própria*

Embora seja típica do cerrado, esta planta se multiplica com facilidade sobretudo em terrenos abertos sendo comum de pastagens, beira de riachos e estradas. A polinização se deve principalmente por abelhas produtoras de mel com sabor único que também é considerado medicinal (MATOS *et al.* 2002; RIBEIRO *et al.*, 2008; SOUZA *et al.*, 2017). Sua principal utilização popular costuma ser para o tratamento de malária, inflamações/reumatismos e febre, mas principalmente para distúrbios respiratórios (gripes, tosse, bronquite, pneumonia e resfriados), além das propriedades diuréticas e cicatrizantes (BRASIL, 2014; SOUZA *et al.* 2017). No Portal Fitoterapia Brasil (<https://fitoterapiabrasil.com.br/familia/asteraceae>), são dispostas algumas informações sobre as principais vias de administração do uso etnofarmacológico desta planta (como infusão, decocção, xaropes e uso tópico) e também levantamentos sobre ensaios pré-clínicos para diversas aplicações além das observadas no uso popular, além das características botânicas (FERREIRA; NUNES; PEREIRA, 2022).

O conhecimento etnofarmacológico na utilização desta espécie chamou atenção de diversos grupos de pesquisa em busca de metabólitos especiais com atividade biológica promissora, para isso, vários são os trabalhos que partem de

extratos brutos para o aprofundamento dos estudos e identificação dos princípios ativos. São comuns serem encontrados trabalhos com as sinonímias *Vernonia polyanthes* e *Vernonanthura phosphorica*, e algumas das principais atividades estudadas foram: anti-inflamatória e analgésica (TEMPONI *et al.*, 2012; RODRIGUES *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2020), antibacteriana (WALTRICH *et al.*, 2015; JORGETTO *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2012), a hematotoxicidade (ROCHA *et al.*, 2022), anti-hipertensiva e diurética (SILVEIRA *et al.*, 2003), citotoxicidade e potencial antiproliferativo (ALMEIDA *et al.*, 2020), antioxidante e quimioprotetora (ROCHA *et al.*, 2022), a genotoxicidade (sinergia com Doxirrubicina) (GUERRA-SANTOS *et al.*, 2016), leishmanicida (BRAGA *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2015; MOREIRA *et al.*, 2017), e atividade antiúlcera (BARBASTEFANO *et al.*, 2007).

No trabalho de Souza *et al.* (2017) são apresentados as principais classes de metabólitos especiais encontrados na literatura da espécie *V. polyanthes*. Do extrato aquoso (infusão) podem ser encontrados antraquinonas, cumarinas, alcaloides, taninos hidrolisáveis, flavonoides, saponinas, esteroides e triterpenoides. Nos óleos essenciais das folhas foram encontrados monoterpenos, sesquiterpenos e também derivados oxigenados destes.

Uma classe de metabólitos especiais muito importante no gênero *Vernonia*, especialmente na espécie *V. polyanthes*, objeto de diversos estudos, são os flavonoides. Além de estarem envolvidos nos mecanismos regulatórios e de defesa das plantas, estes compostos polifenólicos demonstram atividades terapêuticas valiosas, podendo servir como protótipos de fármacos para os seres humanos (TOYANG; VERPOORTE, 2013; IGUAL *et al.*, 2013; BIHAREE, *et al.*, 2020; SLIKA *et al.*, 2022).

### **1.3. Flavonoides**

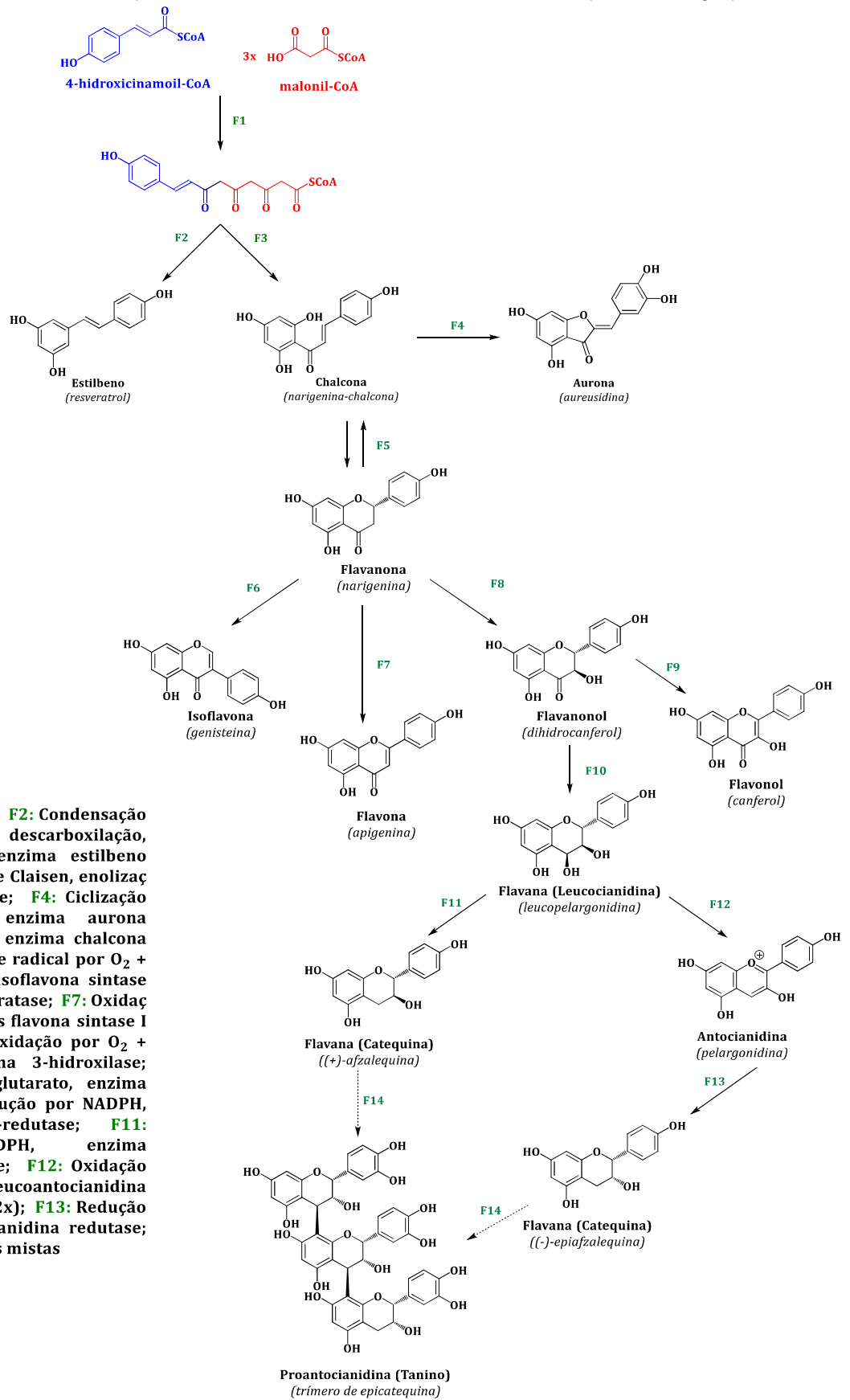
Os flavonoides constituem uma importante classe dos metabólitos especiais apresentando-se em uma estrutura do tipo C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. Armazenados nos vacúolos das células vegetais, especialmente células epidérmicas das folhas, mas podendo estar presentes em todos os tecidos, os flavonoides são considerados marcadores taxonômicos pela ampla disponibilidade no reino vegetal, sendo específicos em algumas espécies e com relativa facilidade de serem identificados. Estes compostos

fenólicos possuem relativa estabilidade e sua produção e acúmulo tem menor influência de fatores abióticos (ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; Shen *et al.*, 2022).

Nas plantas, tem papel importante atuando como fitoalexinas (fitodefensores), antioxidantes, neutralizando espécies reativas de oxigênio (EROs), nitrogênio (ERNs) e de cloro (ERCs), proteção biótica e abiótica de estresses (tais quais como radiação UV, congelamento, infecções de micro-organismos, ataque de herbívoros, etc), atraindo animais polinizadores por conta de aromas e colorações, além de funções alelopáticas, que seria a capacidade de plantas produzirem substâncias químicas que influenciam de forma favorável ou desfavorável o seu desenvolvimento ou demais vegetais ao seu redor. Os flavonoides também agem como reguladores na inibição ou expressão enzimática e controle dos hormônios vegetais. (ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; BIHAREE, *et al.*, 2020; FERREYRA; SERRA; CASATI, 2021).

Mais de nove mil flavonoides naturais foram isolados e descritos na literatura sendo classificados em subgrupos de acordo com graus de oxigenação, hidrogenação e padrões de acoplamentos como: Chalconas, Auronas, Flavonois, Flavanonois, Flavanas, Antocianidinas, Isoflavonas, Flavanonas, Flavonas, Biflavonoides, Neoflavonoides, dentre outros (ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; LIU *et al.*, 2021; SHEN *et al.*, 2022). Uma simplificação da biossíntese de flavonoides é apresentada na figura 3 com alguns exemplos de subclasses.

**Figura 3.** Representação simplificada da biossíntese dos flavonoides e exemplos de subgrupos



Adaptado de Dewick (2009).

Estes compostos podem se apresentar na forma livre (agliconas) ou conjugadas com açúcares, sendo classificados como *O*-heterosídios (ligado por intermédio de hidroxila) e *C*-heterosídeos (ligado diretamente a carbonos). Além de glicosilações, os flavonoides podem sofrer posteriores hidroxilações, acilações, metilações ou ainda prenilações (ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; FERREYRA; SERRA; CASATI, 2021). De maneira geral, grupos hidroxila presentes na estrutura dos flavonoides são maiores responsáveis pela eliminação de radicais livres (EROs, ERNs e ERCs), atuando também em processos de redução de íons metálicos ou agindo como sequestradores destes (GRIJALVA-GUIZA; JIMÉNEZ-GARDUÑO; HERNÁNDEZ, 2021).

Esta classe de compostos é bastante explorada pelas propriedades não apenas antioxidantes, redutoras e quelantes, mas também pela ação farmacológica na regulação bioquímica pela interação com sítios ativos de proteínas. Desta forma, existem diversos estudos para explorar as possíveis atividades terapêuticas destes polifenóis, como apresentadas no quadro 1.

No que diz respeito quanto a farmacocinética de estruturas flavonoídicas, as agliconas podem ser absorvidas no intestino delgado enquanto os heterosídios são transportados para o colón antes da absorção. Os flavonoides *O*-glicosídeos são transportados pelos mesmos mecanismos que a glicose por transporte  $\text{Na}^+$ -dependentes, podendo ser hidrolisados por enzimas especializadas ou microorganismos liberando a aglicona, absorvível no intestino delgado, ao passo que *C*-glicosídeos que contém mais de um açúcar são absorvidos sem nenhuma alteração e distribuídos para outros tecidos. Metabolismo principal é hepático, mas rins e parede intestinal também seriam regiões de metabolização. (PEI; LIU; BOLLING, 2020; ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; CHEN *et al.*, 2022).

Quadro 1. Estudos sobre as possíveis propriedades farmacológicas dos flavonoides

Propriedade	Ação	Referência
<b>Antioxidante</b>	Neutralização de espécies reativas derivadas de processos de respiração e transporte de elétrons como: O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> ; OH <sup>•</sup> ; HO <sub>2</sub> <sup>•</sup> ; NO <sup>•</sup> ; H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ; <sup>1</sup> O <sub>2</sub> ; HOCl; HNO <sub>2</sub> . Redução de íons metálicos (M <sup>n+</sup> ) que induzem oxidação das estruturas celulares.	ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; MALEKI; CRESPO; CABANILLAS, 2019; SANTOS; FURLAN, 2020; ULLAH <i>et al.</i> , 2020; WEN <i>et al.</i> , 2021; DIAS; PINTO; SILVA, 2021; MAHDIANI <i>et al.</i> , 2022.
<b>Anti-inflamatória</b>	Esta classe de compostos está envolvida na inibição de diversas proteínas envolvidas em processos inflamatórios como as ciclo-oxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX) impedindo a metabolização de ácido araquidônico, e também fosfolipase A (PLA2) envolvida na síntese deste ácido.	SAKODA <i>et al.</i> , 2016; ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; MALEKI; CRESPO; CABANILLAS, 2019; PEI; LIU; BOLLING, 2020; WEN <i>et al.</i> , 2021; DIAS; PINTO; SILVA, 2021; RAKHA <i>et al.</i> , 2022. MAHDIANI <i>et al.</i> , 2022.
<b>Atividade Estrogênica</b>	Isoflavonas, consideradas fitoestrógeno por mimetizarem a progesterona, aliadas a uma dieta rica em proteínas de soja diminuíram significativamente perda óssea em ratas submetidas a ovariectomia, já que está associada a fixação de cálcio nestes tecidos.	DEWICK, 2009; MUTHA; TATIYA; SURANA, 2021; WEN <i>et al.</i> , 2021.
<b>Antibacteriana Antifúngica</b>	Embora possam ocorrer por mecanismos diferentes, os efeitos nestes micro-organismos são bastante similares. Flavonoides podem atuar em processos como inibição: da síntese de constituintes da parede celular, da síntese de ácidos nucléicos (por inibição de topoisomerases como DNA-girases), da motilidade (movimentação e fixação) unicelular, da cadeia transportadora de elétrons e síntese de ATP, formação de biofilme, nas bombas de efluxo com impedimento de liberação de moléculas do interior da célula, além de serem observadas rupturas de membrana e também efeitos sinérgicos com outros fármacos.	FARHADI <i>et al.</i> , 2019; GÓRNIK; BARTOSZEWSKI; KRÓLICZEWSKI, 2019; BIHAREE <i>et al.</i> , 2020; PEI; LIU; BOLLING, 2020; DIAS; ULLAH <i>et al.</i> , 2020; AL ABOODY; MICKYMARAY, 2020; PINTO; SILVA, 2021
<b>Antitumoral Antiproliferativa</b>	Os flavonoides têm propriedades quimiopreventivas (anticancerígenas) e quimioterápicas (morte seletiva de células cancerígenas), logo, flavonoides podem estar relacionados com a interrupção do ciclo celular de células carcinogênicas, bem como indução de apoptose e autofagia destas. De um modo geral, estes polifenóis podem atuar inibindo proteínas iniciadoras de processos carcinogênicos, inibindo a replicação celular por inviabilizar topoisomerases e também na ativação de mecanismos necrose e de morte celular.	ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; ULLAH <i>et al.</i> , 2020; SANTOS; FURLAN, 2020; KOPUSTINSKIENE <i>et al.</i> , 2020; TATIYA; SURANA, 2021; PONTE <i>et al.</i> , 2021; WEN <i>et al.</i> , 2021; SLIKA <i>et al.</i> , 2022; MUTHA; ÇETINKAYA; BARAN, 2023.
<b>Antiviral</b>	Os mecanismos mais comuns são a inibição de replicação do material genético e também da fixação do vírus na célula. De uma forma ampla, diversos estudos destes compostos fenólicos mostraram atividade promissora frente a vírus de influenzas, herpes, hepatites, chikungunya, dengue, zika, SARS-CoV-2 e até mesmo HIV-1. Os flavonoides também apresentaram boa atividade imunomoduladora, o que inclui a inibição de diversas citocinas.	ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; NINFALI, <i>et al.</i> , 2020. ULLAH <i>et al.</i> , 2020; RUSSO, <i>et al.</i> , 2020; SANTOS; FURLAN, 2020; ALZAABI <i>et al.</i> , 2021; BADSHAH <i>et al.</i> , 2021.; WEN <i>et al.</i> , 2021; DIAS; PINTO; SILVA, 2021.
<b>Antidiabética</b>	O potencial desses compostos secundários como agentes antidiabéticos pode ser devido à sua ação inibitória no intestino para a absorção de glicose ou por sua absorção nos tecidos periféricos. A inibição da $\alpha$ -glucosidase encontrada na mucosa intestinal é responsável por esse tipo de efeito.	ULLAH <i>et al.</i> , 2020; MUTHA; TATIYA; SURANA, 2021; WEN <i>et al.</i> , 2021; RUFINO <i>et al.</i> , 2021.
<b>Cardioproteção Permeabilidade capilar</b>	Aspectos são associados a propriedades tônico-venosas e alívio de úlceras varicosas. Principais atuações, destacam-se as atividades: antiplaquetária; antiaterogênica; anti-hipertensivo; anti-isquêmico, anti-hemorrágico, reguladora dos níveis de NO e da pressão arterial, além da diminuição de edemas, elevação dos níveis de HDL.	ZUANAZZI; MONTANHA; ZUCOLOTTO, 2017; MALEKI; CRESPO; CABANILLAS, 2019; CIUMĂRNEAN <i>et al.</i> , 2020; WEN <i>et al.</i> , 2021; RUFINO <i>et al.</i> , 2021.
<b>Neuroproteção</b>	Várias doenças neurodegenerativas, com a doença de Alzheimer e Parkinson, além de demência vascular, depressão, esquizofrenia e epilepsia podem tem seu o avanço retardado pelos efeitos antiinflamatórios de tratamentos à base de flavonoides, embora os mecanismos de ação ainda não são tão claros.	KWON, 2017; MAHER, 2019; ULLAH <i>et al.</i> , 2020; CORDARO; CUZZOCREA; CRUPI, 2020; MUTHA; TATIYA; SURANA, 2021; WEN <i>et al.</i> , 2021; VICENTE-SILVA, <i>et al.</i> , 2022.



De uma forma geral, não existem ainda estudos descrevendo toxicidade de flavonoides, embora, doses elevadas destes compostos podem induzir danos ao DNA pelo potencial mutagênico de algumas estruturas como canferol e quercetina. Além disso, isoflavonas apresentam propriedade estrogênica que podem influenciar no desenvolvimento sexual de animais e humanos. Entretanto, agliconas apresentam baixa solubilidade em água, com isso, permanecem pouco tempo no intestino e apresentam baixas taxas de absorção, dificultando a toxicidade aguda do consumo destes compostos. (SILVA *et al.*, 2015; MUTHA; TATIYA; SURANA, 2021; DEWANJEE *et al.*, 2022)

Embora os resultados pré-clínicos sejam bastante promissores, biodisponibilidade dos flavonoides no organismo é, em geral, muito baixa. Uma possibilidade para melhorar a absorção e maior concentração plasmática destes compostos, são propostas sua combinação com nanocarreadores que, além de melhorar a biodisponibilidade, podem auxiliar a direcioná-los para tecidos debilitados, poupando as células saudáveis de possíveis efeitos citotóxicos (DOBRZYNSKA; NAPIERALA; FLOREK, 2020; KHAN *et al.*, 2021; DIAS; PINTO; SILVA, 2021; DEWANJEE *et al.*, 2022; CHEN *et al.*, 2022).

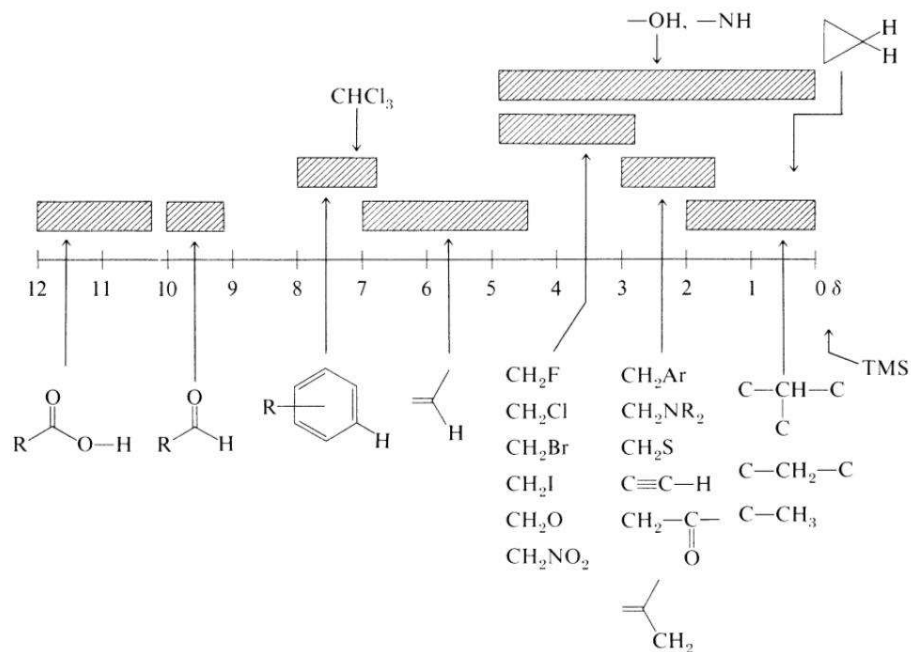
#### **1.4. Uso da RMN na Elucidação estrutural de compostos orgânicos**

Por muito tempo, na elucidação de estruturas orgânicas, empregavam-se métodos de degradação e/ou derivatização com a finalidade de testar hipóteses acerca dos grupos funcionais da molécula, para isso, além do tempo empregado para determinar um único composto e a baixa sensibilidade dos procedimentos, era necessária uma massa considerável de amostra pura, o que nem sempre é possível dependendo da matriz utilizada. Na metade do século XX técnicas mais sensíveis e precisas (espectroscópicas e espectrométricas) como Ultravioleta (UV), Infravermelho (IV) e Espectrometria de Massas (EM) começaram a serem utilizadas dentro da Química de Produtos Naturais. Mas entre 1970 e 1980 uma nova técnica se tornou acessível ao fitoquímico, o emprego da Ressonância Magnética Nuclear (RMN) com uso de ímãs supercondutores, técnicas de pulso e transformada de Fourier. (PAVIA *et al.*, 2010; BRANDÃO; TAMAYOSE, 2020).

Além das técnicas unidimensionais (RMN 1D), obtendo informações sobre os núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  pela precessão resultante da interação nuclear com um campo eletromagnético e ondas de rádio, técnicas bidimensionais (RMN 2D) também são corriqueiramente empregados na elucidação de produtos naturais (PAVIA *et al.*, 2010; BRANDÃO; TAMAYOSE, 2020).

O espectro de RMN- $^1\text{H}$  fornece os deslocamentos químicos de todos os hidrogênios quimicamente distintos de uma molécula na faixa entre 0 e 16 ppm, a integração de cada hidrogênio e as constantes de acoplamento ( $J$ ) com os hidrogênios que estão localizados nos carbonos adjacentes (figura 4) (REGINATTO, 2017).

**Figura 4.** Faixas de  $\delta\text{H}$  de hidrogênios de grupos funcionais mais comuns

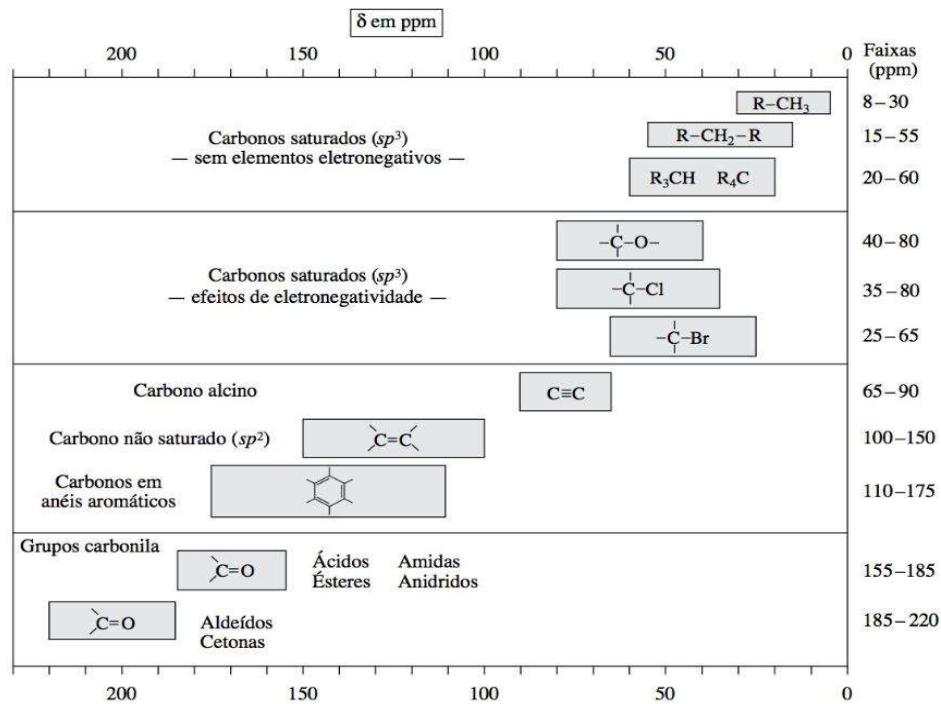


Fonte: Pavia *et al.* (2010)

Em espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  são observados os deslocamentos químicos dos diferentes tipos de carbonos presentes na estrutura química, os quais estão distribuídos em uma faixa de frequência de 0 a 220 ppm (REGINATTO, 2017). Na figura 5 são apresentadas faixas de deslocamento dos principais tipos de carbonos contidos em uma molécula.



Figura 5. Faixas de  $\delta C$  de carbonos de grupos funcionais mais comuns



Fonte: Pavia *et al.* (2010)

O espectro de RMN 2D pode ser de correlação homonuclear ( $^1H$ - $^1H$ ) ou heteronuclear de ( $^1H$ - $^{13}C$ ), e contribuem de forma complementar na determinação estrutural mais precisa do que as técnicas unidimensionais isoladamente. No quadro 2 são apresentadas algumas das principais técnicas bidimensionais homo e heteronucleares.

**Quadro 2.** Algumas das técnicas RMN 2D mais comumente empregadas na caracterização de produtos naturais.

<b>Homonuclear</b>	<b>COSY</b>	<i>Correlated Spectroscopy</i>	acoplamento entre núcleos $^1H$ - $^1H$ vizinhos ou a longa distância (4 ligações)
	<b>NOESY</b>	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>	correlação entre os núcleos de $^1H$ no espaço dado sua proximidade, independente da conectividade entre C
<b>Heteronuclear</b>	<b>HSQC</b>	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>	correlação direta entre $^1H$ e $^{13}C$ (uma única ligação)
	<b>HMBC</b>	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>	correlação a longa distância entre $^1H$ e $^{13}C$ (até três ligações de distância)

(PAVIA *et al.*, 2010; REGINATTO, 2017; LAGO; SILVA, 2018).

Com a adequada combinação de experimentos possíveis na RMN juntamente com outras técnicas espectroscópicas como UV e IV, também, espectrométrica como a EM, é possível a caracterização de moléculas já descritas como também a elucidação de compostos inéditos em um tempo muito melhor otimizado se comparado com as técnicas de química orgânica qualitativas empregadas antigamente, além da sua sensibilidade muito mais elevada (REGINATTO, 2017; LAGO; SILVA, 2018 BRANDÃO; TAMAYOSE, 2020).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Gerais

Analisar quimicamente o extrato etanólico das partes aéreas de *Vernonanthura polyanthes* (Asteraceae), visando isolar e caracterizar o principal flavonoide presente por RMN e UV.

### 2.2. Específicos

- ❖ Preparação do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *V. polyanthes*;
- ❖ Particionar o extrato obtido e isolar o principal flavonoide com uso diferentes métodos cromatográficos;
- ❖ Caracterizar a molécula isolada, utilizando técnicas espectroscópicas, especialmente como a ressonância magnética nuclear (RMN).

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Equipamentos e Solventes

##### 3.1.1. Equipamentos

O fornecimento de água ultrapura (Tipo I) utilizada foi proveniente do sistema de ultrapurificação de água MilliQ® Direct 8 (Merck®).

Para triturar o material vegetal foi utilizado um Moinho de Facas tipo Willey (SL-31) da marca Solab.

As pesagens dos materiais foram realizadas em uma balança analítica marca BEL Enginring® M214Ai para até 220g.

Rotaevaporador da marca Büchi® de modelo R-215 equipado com controlador de vácuo modelo V-491 e bomba de vácuo modelo V710.

Na revelação das folhas de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) foi utilizado uma câmara de irradiação em UV/VIS da marca CAMAG® em  $\lambda$  254 e 365 nm.

O Espectrofotômetro Bel® modelo UV-M51 com faixa de 190 a 1.000 nm foi utilizado para obter o espectro de absorção na região do UV.

As análises de ressonância magnética nuclear (RMN) foram realizadas no espectrômetro da Varian INOVA 500, operando na frequência de 500 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e 125 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$ . O equipamento faz parte do parque de equipamentos da Central Experimental Multiusuário (CEM) da UFABC, *campus* de Santo André.

##### 3.1.2. Solventes

Os solventes empregados na extração vegetal, partição (extração líquido-líquido) e também nos sistemas eluentes das cromatografias em coluna aberta são das marcas Casa Americana® e LabSynth® grau P.A. Nas análises de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC foi utilizado metanol- $d_4$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) procedente da Sigma-Aldrich®. Para análise do perfil UV-Vis, foi utilizado metanol grau HPLC da J. T. Baker®. A água ultrapura utilizada é procedente MilliQ®.

### 3.1.3. Material Cromatográfico

As análises qualitativas em cromatografia de camada delgada foram feitas em folhas de sílica gel 60 com 0,20 mm de espessura suportada em alumínio da ALUGRAM® Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>. Foi utilizado, como reveladores, soluções de Sulfato Cérico ( $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 / \text{H}_2\text{SO}_4$ ) e Cloreto Férrico 5% ( $\text{FeCl}_3$ ).

Para cromatografia por exclusão, foi utilizado uma coluna de vidro com diâmetro de 2,0 cm preenchida até 54,0 cm de altura com gel de dextrano Sephadex® LH-20 da marca Sigma-Aldrich®.

## 3.2. Material Vegetal

O material vegetal foi coletado em Pindamonhangaba/SP (22°50'59.9"S 45°26'54.9"W) pelo Prof. Dr. João Henrique Ghilardi Lago em julho de 2021 (inverno no hemisfério sul) e identificado pelo botânico Dr. Guilherme Antar do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP). Uma exsicata da planta está depositada no herbário do IB-USP com a identificação "Antar-131" e sua autorização no SisGen é A483B45. Para o estudo foram selecionadas as partes aéreas de *V. polyanthes* constituído por flores, folhas e pequenas ramificações de galhos.

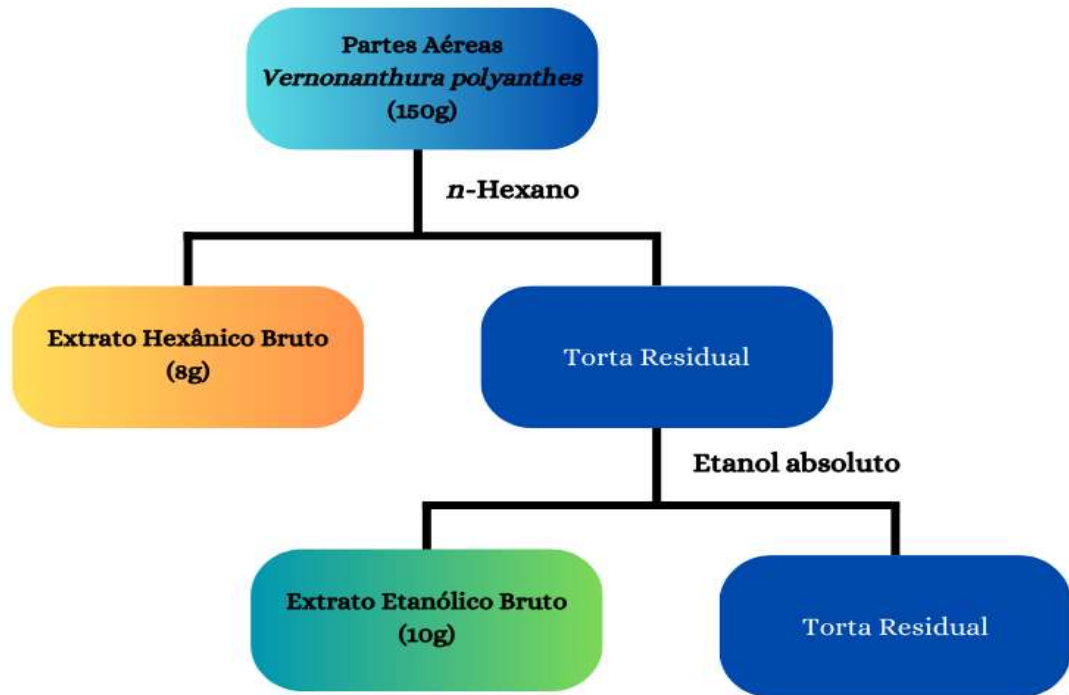
## 3.3. Extração

### 3.3.1. Extratos Brutos

As partes aéreas da planta foram secadas à temperatura ambiente em local arejado e, em seguida, todo o material foi triturado em moinho de facas resultando em 150 g do vegetal moído que, então, foi submetido à maceração em temperatura ambiente utilizando *n*-hexano (10 x 500 mL). A evaporação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu 8 g de extrato hexânico bruto.

Após secagem do material vegetal residual, um novo processo de extração foi feito, desta vez com etanol (10 x 500 mL). A evaporação do solvente, sob pressão reduzida, forneceu 10g de extrato etanólico bruto. As obtenções de ambos os extratos estão resumidas na figura 6.

**Figura 6.** Obtenção dos extratos brutos apolar (*n*-hexano) e polar (etanol) das partes aéreas de *V. polyanthes*

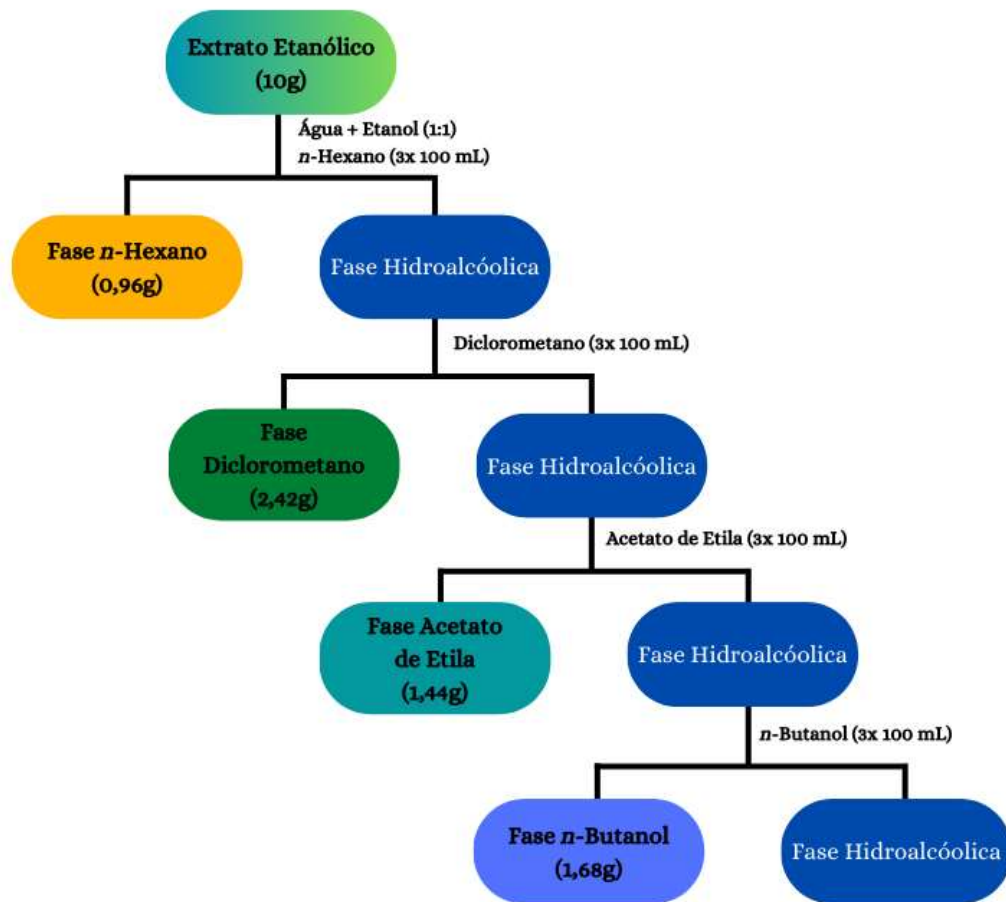


*Autoria própria*

### 3.3.2. Partição do Extrato Polar (extração líquido-líquido)

O extrato etanólico bruto (10 g) foi solubilizado em uma mistura de água e etanol em proporção 1:1 (200 mL) e transferido para um funil de separação. Foram realizadas extrações sucessivas utilizando *n*-hexano (3 x 100 mL), diclorometano (3 x 100 mL), acetato de etila (3 x 100 mL) e *n*-butanol (3 x 100 mL). Após secagem ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtragem e evaporação do solvente sob pressão reduzida, foram obtidas as respectivas fases de partição: *n*-hexano (0,96 g),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (2,42 g), AcOEt (1,44 g), *n*-BuOH (1,68 g) cujo processo está apresentado na figura 7.

**Figura 7.** Esquema de ELL do extrato etanólico bruto da *V. polyanthes*



*Autoria própria*

### 3.4. Fracionamento cromatográfico

Esperando compostos polares, uma estratégia para separação cromatográfica alternativa à de adsorção (tanto fase normal, quando fase estacionária é mais polar que a fase móvel, quanto fase reversa, onde o sistema eluente é mais polar que o gel da fase estacionária) é a cromatografia por exclusão. Neste tipo de procedimento, a fase estacionária é composta por um gel de macromolécula que realizam ligações cruzadas entre si, além disso, há uma afinidade entre esta estrutura e o solvente (entretanto, é insolúvel no mesmo). De maneira resumida, moléculas menores e de baixo peso molecular tendem a se inserirem entre as macromoléculas da fase estacionária, enquanto isto, moléculas maiores não são inseridas nas cavidades do gel, logo, não enfrentam obstáculos e são eluídas primeiro em relação às menores e mais leves, tratando-se de uma separação por tamanho (COLLINS; BRAGA; BONATO, 1997).

Parte da fase  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (252 mg) oriunda do extrato EtOH das partes aéreas de *V. polyanthes* foi submetido a fracionamento em gel de Sephadex<sup>®</sup> LH-20. Após a eluição com MeOH puro, foram obtidas 225 frações (~15 mL cada) que foram analisadas por CCDA e reunidas em 18 grupos (A-R) como apresentado na tabela 1.

**Tabela 1.** Procedimento de reunião das subfrações obtidas na cromatografia

SUBFRAÇÃO	GRUPO	MASSA
1-18	A	7,4
19-40	B	48,9
41-47	C	20,1
48-58	D	4,1
59-61	E	7,3
62-65	F	35,4
66-75	G	20,1
76-84	H	11,2
85-92	I	8,9
93-101	J	13,5
105-126	K	8,4
127-132	L	4,8
133-139	M	3,8
140-144	N	3,3
145-164	O	18,5
165-180	P	11,9
181-224	Q	6,3
225	R	1,3

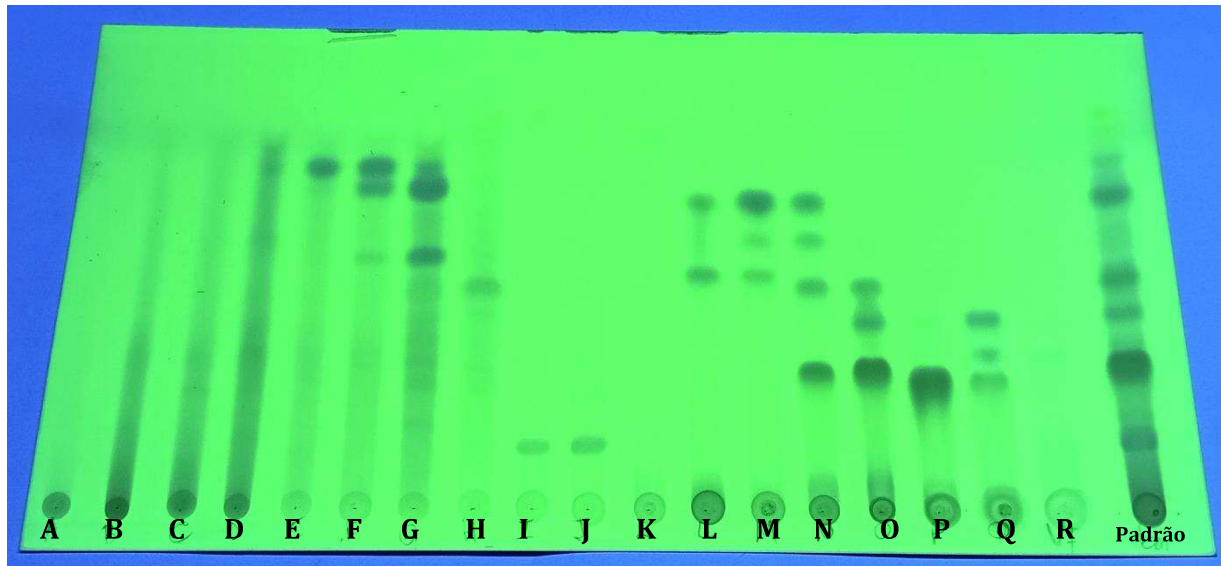
*Autoria própria*

O grupo P se destacou por conta do seu perfil cromatográfico observado nas CCDA (figura 8) pois, além de não apresentar outras bandas cromatográficas quando a placa foi eluída em três sistemas de solvente diferentes (*n*-hexano:AcOEt 1:1,  $\text{CHCl}_3$ :MeOH 8:2,  $\text{CHCl}_3$ :MeOH 1:1), apresentou uma massa considerável, o que



permite inferir que se trata do flavonoide majoritário. A amostra foi secada e pesada fornecendo um sólido amarelo que foi submetido às caracterizações utilizando espectroscopia na região do UV e na RMN.

**Figura 8.** Perfil cromatográfico dos grupos A-R revelado com radiação UV em 254 nm.

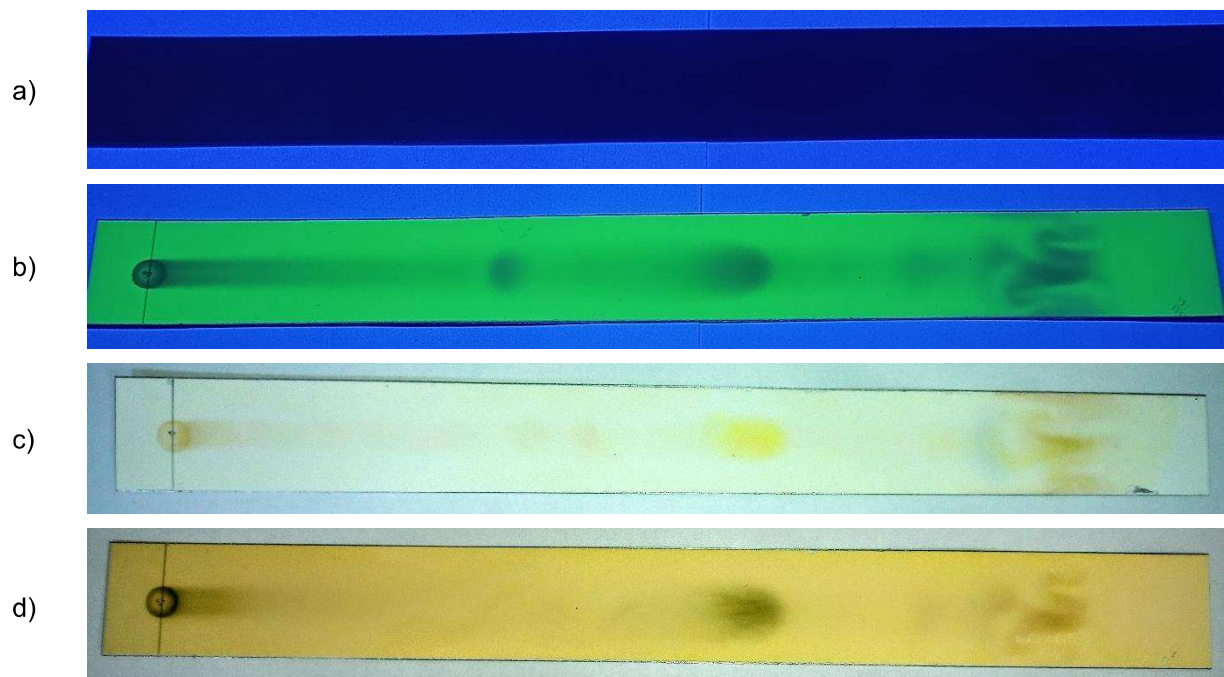


*Autoria própria*

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para rastrear a fração enriquecida com flavonoides, foram utilizadas folhas de cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) sílica gel 60 que foram eluídas com clorofórmio e metanol (9:1). Foram utilizados como reveladores: radiação UV em  $\lambda$  254 e 365 nm, solução de  $\text{FeCl}_3$  e também  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  com aquecimento. O perfil cromatográfico da fase diclorometano observado pode ser conferido na figura 9.

**Figura 9.** Perfil cromatográfico da fração diclorometano: a) UV  $\lambda=365$  nm; b) UV  $\lambda=254$  nm; c) sulfato cérico; d) cloreto férrico.

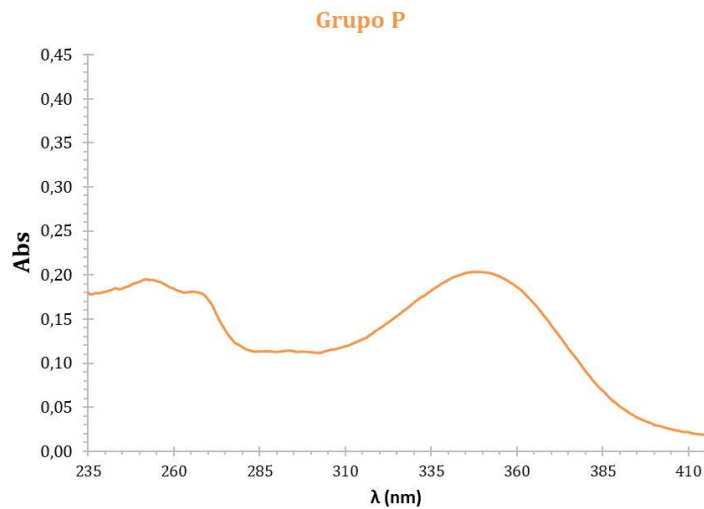


*Autoria própria*

Pela análise preliminar das placas, a revelação utilizando  $\text{FeCl}_3$  mostra coloração verde, indicativo de compostos fenólicos de um modo geral, já a revelação com uso de  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  mostrou coloração amarelo brilhante, indicativos de flavonoides. O  $R_f$  do perfil de ambos corantes se assemelha ao observado no UV  $\lambda=254$  nm, estas informações sugerem que a fase diclorometano é a fração rica em flavonoides (CAI, 2014).

Parte da amostra foi solubilizada em metanol grau espectroscópico e submetida a uma análise de perfil UV como apresentado na figura 10.

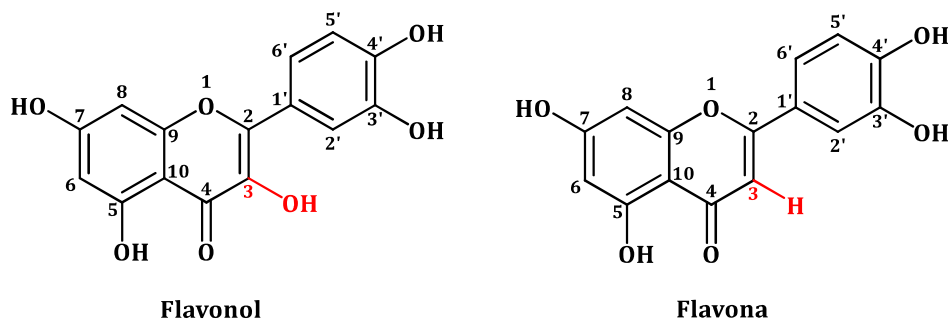
**Figura 10.** Espectro de varredura da amostra “Grupo P” na faixa de  $\lambda = 235 - 410$  nm.



*Autoria própria*

Como observado, a amostra mostrou  $\lambda_{\max}$  nas regiões de 255 e 348 nm (foi descartado o sinal em 205 nm por se tratar da absorção típica do metanol), tais comprimentos de onda, correspondentes às transições  $\pi \rightarrow \pi^*$  dos anéis aromáticos e insaturações, permitem inferir que a estrutura pode se tratar de um flavonol ou flavona (figura 11) (DONG *et al.*, 2017; BIJLSMA *et al.*, 2022).

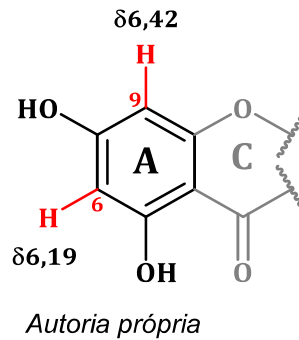
**Figura 11.** Estruturas básicas de um flavonol e de uma flavona



*Autoria própria*

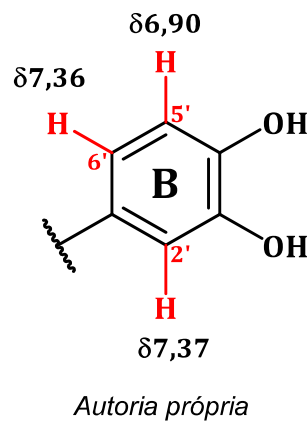
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é possível observar sinais em  $\delta$  6,19 (s) e em 6,42 (s) referentes aos hidrogênios H-6 e H-8, respectivamente, do anel A de flavonoides, podendo sugerir a presença do grupamento representado na figura 12.

**Figura 12.** Atribuição dos sinais de H-6 e H-9 no RMN-<sup>1</sup>H do anel A



Ainda nesse espectro, foram observados sinais em  $\delta$  7,37 (*m*), 7,36 (*m*), e 6,90 (*d*,  $J = 8,9$  Hz) atribuídos aos hidrogênios H-2', H-6' e H-5', respectivamente, sugerindo o anel B é 1',3',4'-trissubstituído (figura 13).

**Figura 13.** Atribuição dos sinais de H-2', H-5' e H-6' no RMN-<sup>1</sup>H do anel B

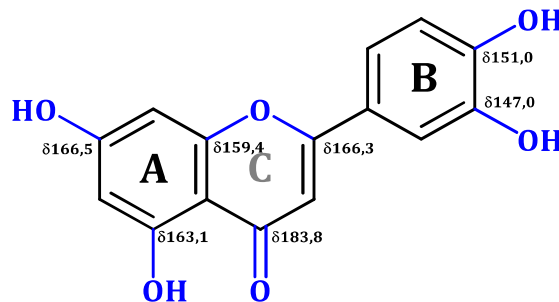


Finalmente, a presença de um simpleto em  $\delta$  6,52 (1H) sugeriu a ocorrência de uma flavona visto que este sinal é característico do hidrogênio H-3, no anel C (CHAGAS *et al.*, 2022). Desta forma, a estrutura de flavonoide proposta foi a de 5,7,3',4'-tetrahidroxiflavona (luteolina).

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Espectro A3) foram observados sinais de característicos de carbonos do tipo  $sp^2$  mais desblindados indicando ligações destes com elemento eletronegativo, neste caso, oxigênio. O sinal  $\delta$  183,8, indicativo de carbono carbonílico, corresponde ao C-4, os sinais em  $\delta$  166,5 e 163,1 indicam

carbonos carbinólicos do anel A, respectivamente C-7 e C-5, enquanto os sinais  $\delta$  151,0 e 147,0 sugerem carbonos carbinólicos do anel B, C-4' e C-3', respectivamente. Também são observados sinais em  $\delta$  166,3 e 159,4, respectivos aos carbonos quaternários C-2 e C-9 (figura 14).

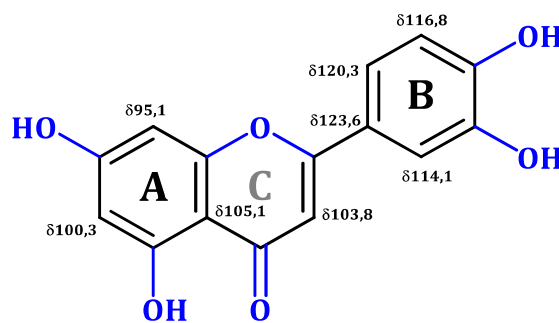
**Figura 14.** Atribuição dos sinais de RMN- $^{13}\text{C}$  dos carbonos mais desblindados



*Autoria própria*

Ainda nesse espectro, são observados os sinais em  $\delta$  123,6, atribuído ao carbono quaternário C-1', e em  $\delta$  120,3, 116,8 e 114,1 que correspondem respectivamente aos carbonos metínicos C-6', C-5' e C-2', pertencentes ao anel B. Os sinais em  $\delta$  103,8, 100,3 e 95,1 foram atribuídos aos carbonos metínicos C-3, C-6 e C-8, respectivamente. Finalmente, o sinal em  $\delta$  105,1 corresponde ao carbono quaternário C-10 (figura 15).

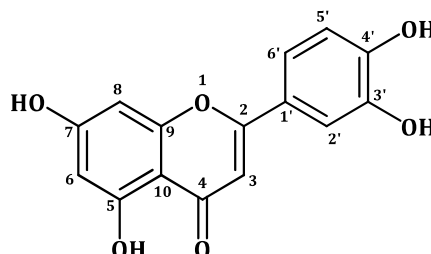
**Figura 15.** Atribuição dos sinais de RMN- $^{13}\text{C}$  dos carbonos não oxigenados



*Autoria própria*

Os dados obtidos nos experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram comparados com dados na literatura estão disponibilizados na tabela 2.

**Tabela 2.** Atribuições dos deslocamentos químicos  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da luteolina

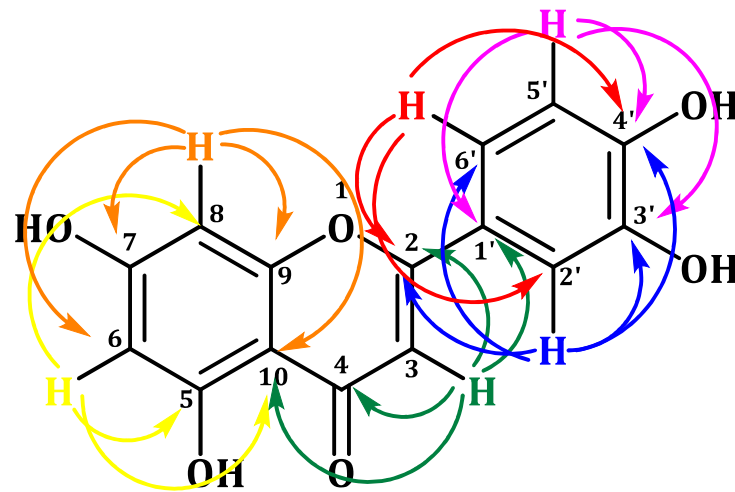


Posição	$\delta C_{exp}$	$\delta C_{lit}^*$	$\delta H_{exp}$	$\delta H_{lit}^*$
1				
2	166,3	166,0		
3	103,8	103,9	6,52 (1H, s)	6,52 (1H, s)
4	183,8	183,9		
5	163,1	163,2		
6	100,3	100,1	6,19 (1H, s/l)	6,19 (1H, d, J=2,0Hz)
7	166,5	166,4		
8	95,1	95,0	6,42 (1H, s/l)	6,42 (1H, d, J=8,5Hz)
9	159,4	159,4		
10	105,1	105,3		
1'	123,6	123,7		
2'	114,1	114,1	7,37 (2H, m)	7,36 (2H, m)
3'	147,0	147,0		
4'	151,0	151,0		
5'	116,8	116,8	6,90 (1H, d, J=8,9Hz)	6,88 (1H, d, J=8,5Hz)
6'	120,3	120,3	7,36 (2H, m)	7,36 (2H, m)

s = simpleto; s/ = simpleto largo; m = multipeto | \* (LIN; PAI; TSAI, 2015)

Análises complementares com os experimentos bidimensionais heteronucleares HSQC (Espectro A3) e HMBC (Espectro A4). No primeiro experimento, foram evidenciadas as correlações diretas entre hidrogênios ligados aos respectivos carbonos da molécula, inequivocamente, como mostrado na tabela 2. No segundo experimento, é fornecida a correlação de um dado hidrogênio com os respectivos carbonos ligados a duas ou três ligações de distância ( $^2J_{CH}$  e  $^3J_{CH}$ , respectivamente). Na figura 16 são apresentadas as correlações observadas no espectro HMBC da luteolina.

**Figura 16.** Correlações observadas no experimento HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500/125 MHz).



Diante de todas as evidências experimentais que foram comparadas com a literatura, foi confirmado que o composto obtido se trata da flavona luteolina. (TAWORNCHAT, *et al.*, 2021).

A luteolina (5,7,3',4'-tetrahidroxiflavona) é um flavonoide pertence a subclasse das flavonas (aglicona), muito abundante no reino vegetal tanto na forma livre quanto nas formas glicosiladas. Foi isolada pela primeira vez em 1829 dos extratos de *Reseda luteola*, e foi sintetizada e confirmada estruturalmente em 1900. (PENG; ZI; YAN, 2006; YULDASHEV *et al.*, 2007; TAWORNCHAT *et al.*, 2021; CHAGAS *et al.*, 2022).

Assim como os demais flavonoides, a luteolina é uma substância bastante estudada pelo seu potencial terapêutico, especialmente pelas atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, especialmente em desordens pulmonares (LAGO *et al.*, 2014). Há diversos trabalhos que evidenciam outras propriedades da luteolina como: atividade antiprotozoários (MARTÍNEZ-CASTILLO *et al.*, 2018.), cardioprotetoras (LUO; SHANG; LI, 2017), neuroproteção (NABAVI *et al.*, 2015; KEMPURAJ *et al.*, 2021), anticarcinogênico (IMRAN *et al.*, 2019; ÇETINKAYA; BARAN, 2023), atividade antiviral (LI *et al.*, 2023), propriedades de imunomodulação (VAJDI *et al.*, 2023), dermatoproteção (GENDRISCH *et al.*, 2020), melhora em processos de cicatrização (CHEN, *et al.*, 2021), potencialidade como antidiabético (DAVELLA; MAMIDALA, 2021), potencial antialérgico (SEELINGER; MERFORT; SCHEMPP, 2008), anti-

inflamatórias (AZIZ; KIM; CHO, 2018), propriedades antioxidantes (TIAN *et al.*, 2021), entre muitos outros estudos.

Nabavi e colaboradores (2015) levantam a discussão sobre não haver ainda um consenso sobre efeitos tóxicos associados ao consumo da luteolina, algumas informações descritas indicam a possibilidade de que tenha efeitos deletérios nos sistemas endócrinos e células de mamíferos. É levantada a possibilidade de que a luteolina seja o antagonista da progesterona, exercendo possível mimetização da ação estrogênica, sendo contraposto por estudos que a defendem a inibição da produção de estrogênio e apresenta afinidade insignificante para o receptor de progesterona. Outro exemplo são estudos sobre suplementação com flavonoides amplamente comercializados que podem contribuir para uma possível toxicidade, enquanto a realização do estudo sobre o efeito farmacológico deste polifenol mostra que a concentração alcançada no sangue, considerando todo o corpo como um único compartimento, acaba sendo dezenas ou até centena de vezes menor em comparação com a concentração indutora de toxicidade (LÓPEZ-LÁZARO, 2009; NABAVI *et al.*, 2015).

Assim como a maior parte dos flavonoides, a luteolina oferece uma concentração plasmática muito reduzida, o que gera um obstáculo considerável à sua eficácia terapêutica no tratamento do câncer e demais afecções. Estudos mais recentes com este flavonoide trabalham com nanocarreadores para o encapsulamento de luteolina como nanoformulações, que oferecem melhoria da solubilidade dos candidatos a fármacos, bem como suas atividades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (CHAGAS *et al.*, 2022; ÇETINKAYA; BARAN, 2023; BANGAR *et al.*, 2023).



## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Utilizando das técnicas fitoquímicas clássicas de extração, fracionamento e isolamento aliados a técnicas espectroscópicas mais modernas como a RMN, foi possível isolar e caracterizar a flavona luteolina como um dos componentes majoritários das partes aéreas de *Vernonanthura polyanthes*.

Diante das propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cardioprotetoras, imunomoduladoras, cicatrizantes, e em especial, alívios de síndromes respiratórias e alergias descritos na literatura sobre a luteolina, a identificação deste flavonoide nas partes aéreas de *V. polyanthes*, como composto majoritário, pode sugerir que a substância participa de processos reguladores frente a dores, inflamações e demais alívios nos tratamentos etnofarmacológicos com uso esta planta. Estudos mais aprofundados podem indicar se esta molécula é responsável integralmente ou em sinergia com outras estruturas para desempenhar os efeitos terapêuticos desta planta.

## REFERÊNCIAS

- AL ABOODY, M. S.; MICKYMARAY, S. Anti-fungal efficacy and mechanisms of flavonoids. **Antibiotics**, v. 9, n. 2, p. 45, 2020.
- ALMEIDA, L. M. *et al.* Cytotoxic effect of *Vernonanthura polyanthes* leaves aqueous extracts. **Brazilian Journal of Biology**, v. 81, p. 575-583, 2020.
- ALVES, A. S. S. *et al.* Use of *Vernonia polyanthes* on Treatment of Inflammatory Illnesses. **Curr. Tr. Biotech. & Microbio.** v. 1, n. 4, p. 65-67. 2020.
- ALZAABI, M. M. *et al.* Flavonoids are promising safe therapy against COVID-19. **Phytochemistry Reviews**, p. 1-22, 2021.
- ATANASOV, A. G. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200-216, 2021.
- AZIZ, N.; KIM, M.-Y.; CHO, J. Y. Anti-inflammatory effects of luteolin: A review of *in vitro*, *in vivo*, and *in silico* studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 225, p. 342-358, 2018.
- BADSHAH, S. L. *et al.* Antiviral activities of flavonoids. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111596, 2021.
- BANGAR, S. P. *et al.* Luteolin: A flavone with myriads of bioactivities and food applications. **Food Bioscience**, p. 102366, 2023.
- BARBASTEFANO, V. *et al.* *Vernonia polyanthes* as a new source of antiulcer drugs. **Fitoterapia**, v. 78, n. 7-8, p. 545-551, 2007.
- BERLINCK, R. G. S. *et al.* A química de produtos naturais do Brasil do século XXI. **Química Nova**, v. 40, p. 706-710, 2017.
- BESSADA, S. M. F.; BARREIRA, J. C. M.; OLIVEIRA, M. B. P. P. Asteraceae species with most prominent bioactivity and their potential applications: A review. **Industrial Crops and Products**, v. 76, p. 604-615, 2015.
- BIHAREE, A. *et al.* Antimicrobial flavonoids as a potential substitute for overcoming antimicrobial resistance. **Fitoterapia**, v. 146, p. 104720, 2020.
- BIJLSMA, Judith *et al.* Unravelling discolouration caused by iron-flavonoid interactions: Complexation, oxidation, and formation of networks. **Food Chemistry**, v. 370, p. 131292, 2022.

- BRAGA, F. G. *et al.* Antileishmanial and antifungal activity of plants used in traditional medicine in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 396-402, 2007.
- BRANDÃO, A. P. M. E.; TAMAYOSE, C. I. Introdução às principais técnicas de extração, isolamento e identificação de metabólitos secundários. *In*: SANTOS, D. Y. A. C. (Org.). **Biossíntese, Funções e Aplicações dos Metabólitos Secundários de Plantas**. 1. Ed. Curitiba: Appris, 2020. p. 79-112.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Monografia da espécie *Vernonia polyanthes* (“ASSA-PEIXE”)**. Brasília, 2014.
- CAI, L. Thin layer chromatography. **Current Protocols Essential Laboratory Techniques**, v. 8, n. 1, p. 6.3. 1-6.3. 18, 2014.
- CARVALHO, A. R. *et al.* Use of some asteraceae plants for the treatment of wounds: from ethnopharmacological studies to scientific evidences. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, p. 784, 2018.
- CASTRO, M. S.; MONGE, M.; SOARES, P. N.; RIVERA, V. L.; DEMATTEIS, M.; SEMIR, J. (*in memoriam*) *Vernonanthura* in **Flora e Funga do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB602891>>. Acesso em: 7 abr. 2023
- ÇETINKAYA, M.; BARAN, Y. Therapeutic Potential of Luteolin on Cancer. **Vaccines**, v. 11, n. 3, p. 554, 2023.
- CHAGAS, M. S. S. *et al.* Flavonols and Flavones as Potential anti-Inflammatory, Antioxidant, and Antibacterial Compounds. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 21, 2022.
- CHEN, L. *et al.* Absorption, metabolism and bioavailability of flavonoids: A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 28, p. 7730-7742, 2022.
- CHEN, L.-Y. *et al.* Therapeutic potential of luteolin on impaired wound healing in streptozotocin-induced rats. **Biomedicines**, v. 9, n. 7, p. 761, 2021.
- CIUMĂRNEAN, L. *et al.* The effects of flavonoids in cardiovascular diseases. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4320, 2020.
- COLLI, G. R.; VIEIRA, C. R.; DIANESE, J. C. Biodiversity and conservation of the Cerrado: recent advances and old challenges. **Biodiversity and Conservation**, v. 29, n. 5, p. 1465-1475, 2020.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Introdução a Métodos Cromatográficos**. 7. ed. Campinas, SP: Editora UNICAMP, 1997. p. 281.

CORDARO, M.; CUZZOCREA, S.; CRUPI, R. An update of palmitoylethanolamide and luteolin effects in preclinical and clinical studies of neuroinflammatory events. **Antioxidants**, v. 9, n. 3, p. 216, 2020.

DAVELLA, R.; MAMIDALA, E. Luteolin: A potential multiple targeted drug effectively inhibits diabetes mellitus protein targets. **J. Pharm. Res. Int**, v. 33, p. 161-171, 2021.

DEWANJEE, S. *et al.* Recent advances in flavonoid-based nanocarriers as an emerging drug delivery approach for cancer chemotherapy. **Drug Discovery Today**, p. 103409, 2022.

DEWICK, P. M. **Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach**, 3rd Edition. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd, 2009, p. 539.

DIAS, M. C.; PINTO, D. C. G. A.; SILVA, A. M. S. Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. **Molecules**, v. 26, n. 17, p. 5377, 2021.

DOBZYNSKA, M.; NAPIERALA, M.; FLOREK, E. Flavonoid nanoparticles: A promising approach for cancer therapy. **Biomolecules**, v. 10, n. 9, p. 1268, 2020.

DONG, H. *et al.* Enhanced antioxidant activity, antibacterial activity and hypoglycemic effect of luteolin by complexation with manganese (II) and its inhibition kinetics on xanthine oxidase. **RSC Advances**, v. 7, n. 84, p. 53385-53395, 2017.

ENGEL, R. G. *et al.* **Química Orgânica Experimental: técnicas de escala**. 3. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2012. p. 1014.

FARHADI, F. *et al.* Antibacterial activity of flavonoids and their structure–activity relationship: An update review. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 1, p. 13-40, 2019.

FERREIRA, M. C. A.; NUNES, D. C.; PEREIRA, A. M. S. Portal Fitoterapia Brasil: uma fonte de informação sobre plantas medicinais e fitoterápicos da semente ao paciente. **Jornal de Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia**, v. 7, n. s. 1, 2022.

FERREYRA, M. L. F.; SERRA, P.; CASATI, P. Recent advances on the roles of flavonoids as plant protective molecules after UV and high light exposure. **Physiologia Plantarum**, v. 173, n. 3, p. 736-749, 2021.

GARCIA-OLIVEIRA, P. *et al.* Traditional plants from Asteraceae family as potential candidates for functional food industry. **Food & Function**, v. 12, n. 7, p. 2850-2873, 2021.

- GENDRISCH, F. *et al.* Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation. **BioFactors**, v. 47, n. 2, p. 170-180, 2021.
- GÓRNIAK, I.; BARTOSZEWSKI, R.; KRÓLICZEWSKI, J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, p. 241-272, 2019.
- GRIJALVA-GUIZA, R. E.; JIMÉNEZ-GARDUÑO, A. M.; HERNÁNDEZ, L. R. Potential benefits of flavonoids on the progression of atherosclerosis by their effect on vascular smooth muscle excitability. **Molecules**, v. 26, n. 12, p. 3557, 2021.
- GUERRA-SANTOS, I. J. *et al.* *Vernonanthura polyanthes* leaves aqueous extract enhances doxorubicin genotoxicity in somatic cells of *Drosophila melanogaster* and presents no antifungal activity against *Candida spp.* **Brazilian Journal of Biology**, v. 76, p. 928-936, 2016.
- HARBORNE, J. B.; MARBY, H.; MARBY, T. J. **The flavonoids**. Springer, 2013. p. 1218.
- IGUAL, Michelle Ogava *et al.* Sesquiterpene lactones, chlorogenic acids and flavonoids from leaves of *Vernonia polyanthes* Less (Asteraceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, n. 51, p. 94-97, 2013.
- IMRAN, M. *et al.* Luteolin, a flavonoid, as an anticancer agent: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 112, p. 108612, 2019.
- JORGETTO, G. V. *et al.* Ensaios de atividade antimicrobiana *in vitro* e mutagênica *in vivo* com extrato de *Vernonia polyanthes* Less (Assa-peixe). **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 70, n. 1, p. 53-61, 2011.
- KEMPURAJ, D. *et al.* Neuroprotective effects of flavone luteolin in neuroinflammation and neurotrauma. **Biofactors**, v. 47, n. 2, p. 190-197, 2021.
- KHAN, H. *et al.* Flavonoids nanoparticles in cancer: Treatment, prevention and clinical prospects. In: **Seminars in Cancer Biology**. Academic Press, 2021. p. 200-211.
- KOPUSTINSKIENE, D. M. *et al.* Flavonoids as anticancer agents. **Nutrients**, v. 12, n. 2, p. 457, 2020.
- KWON, Y. Luteolin as a potential preventive and therapeutic candidate for Alzheimer's disease. **Experimental Gerontology**, v. 95, p. 39-43, 2017.
- LAGO, J. H. G. *et al.* Structure-activity association of flavonoids in lung diseases. **Molecules**, v. 19, n. 3, p. 3570-3595, 2014.

LAGO, J. H. G.; SILVA, M. S. NMR Strategies for Natural Products Identification. *In*: DINIZ, M. F. F. M. *et al.* **Natural Products and Drugs Discovery: From Pharmacochimistry to Pharmacological Approaches**. 1. ed. João Pessoa: Editora UFPB, 2018. p. 127-140.

LI, W.-F. *et al.* Application Potential of Luteolin in the Treatment of Viral Pneumonia. **Journal of Food Biochemistry**, v. 2023, 2023.

LIN, L.-C.; PAI, Y.-F.; TSAI, T.-H. Isolation of luteolin and luteolin-7-O-glucoside from *Dendranthema morifolium* Ramat Tzvel and their pharmacokinetics in rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 35, p. 7700-7706, 2015.

LÓPEZ-LÁZARO, Miguel. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. **Mini reviews in Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 1, p. 31-59, 2009.

LUO, Y.; SHANG, P.; LI, D. Luteolin: a flavonoid that has multiple cardio-protective effects and its molecular mechanisms. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 692, 2017.

MAHDIANI, S. *et al.* Protective effect of luteolin against chemical and natural toxicants by targeting NF- $\kappa$ B pathway. **BioFactors**, v. 48, n. 4, p. 744-762, 2022.

MAHER, P. The potential of flavonoids for the treatment of neurodegenerative diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 12, p. 3056, 2019.

MALEKI, S. J.; CRESPO, J. F.; CABANILLAS, B. Anti-inflammatory effects of flavonoids. **Food Chemistry**, v. 299, p. 125124, 2019.

MARTÍNEZ-CASTILLO, M. *et al.* Flavonoids as a natural treatment against *Entamoeba histolytica*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, p. 209, 2018.

MATOS, L. M. C. *et al.* Aroma compounds in Morrão de Mandeia (*Croton sp.*) and assa-peixe (*Vernonia sp.*) honeys. **Italian Journal of Food Science**, v. 14, n. 3, 2002.

MOREIRA, R. R. D. *et al.* Composition and leishmanicidal activity of the essential oil of *Vernonia polyanthes* Less (Asteraceae). **Natural Product Research**, v. 31, n. 24, p. 2905-2908, 2017.

MURUGANATHAN, N. *et al.* Recent Updates on Source, Biosynthesis, and Therapeutic Potential of Natural Flavonoid Luteolin: A Review. **Metabolites**, v. 12, n. 11, p. 1145, 2022.

MUTHA, R. E.; TATIYA, A. U.; SURANA, S. J. Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: An overview. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 1-13, 2021.

NABAVI, S. F.I *et al.* Luteolin as an anti-inflammatory and neuroprotective agent: A brief review. **Brain Research Bulletin**, v. 119, p. 1-11, 2015.

NASCIMENTO, A. M. *et al.* Antileishmanial activity of compounds produced by endophytic fungi derived from medicinal plant *Vernonia polyanthes* and their potential as source of bioactive substances. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 31, n. 11, p. 1793-1800, 2015.

NINFALI, P. *et al.* Antiviral properties of flavonoids and delivery strategies. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2534, 2020.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. Brasil: Cengage Learning, 2010, p. 733.

PEI, R.; LIU, X.; BOLLING, B. Flavonoids and gut health. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 61, p. 153-159, 2020.

PENG, B.; ZI, J.; YAN, W. Measurement and correlation of solubilities of luteolin in organic solvents at different temperatures. **Journal of Chemical & Engineering Data**, v. 51, n. 6, p. 2038-2040, 2006.

PONTE, L. G. S. *et al.* The hallmarks of flavonoids in cancer. **Molecules**, v. 26, n. 7, p. 2029, 2021.

RAKHA, A. *et al.* Anti-inflammatory and anti-allergic potential of dietary flavonoids: A review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 156, p. 113945, 2022.

REGINATTO, F. H. Introdução à análise fitoquímica *In: SIMÕES, C. M. O. et al.* (Orgs.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 69-82.

RIBEIRO, M. C.; MOREIRA, R. F. A.; MARIA, C. A. B. Volatile profile of the headspace fraction of "assa-peixe" (*Vernonia sp.*) honeys. **Food Science and Technology**, v. 28, p. 169-171, 2008.

ROCHA, J. D. *et al.* *In vitro* hematotoxicity of *Vernonanthura polyanthes* leaf aqueous extract and its fractions. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 45, n. 3, p. 1026-1034, 2022.

ROCHA, J. D. *et al.* Phytochemical Composition and Protective Effect of *Vernonanthura polyanthes* leaf against in vivo doxorubicin-mediated toxicity. **Molecules**, v. 27, n. 8, p. 2553, 2022.

- RODRIGUES, K. C. M. *et al.* Evidence of bioactive compounds from *Vernonia polyanthes* leaves with topical anti-inflammatory potential. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 12, p. 1929, 2016.
- RUFINO, A. T. *et al.* Flavonoids as antiobesity agents: A review. **Medicinal Research Reviews**, v. 41, n. 1, p. 556-585, 2021.
- RUSSO, M. *et al.* Roles of flavonoids against coronavirus infection. **Chemico-Biological Interactions**, v. 328, p. 109211, 2020.
- SAKODA, C. P. P. *et al.* Sakuranetin reverses vascular peribronchial and lung parenchyma remodeling in a murine model of chronic allergic pulmonary inflammation. **Acta Histochemica**, v. 118, n. 6, p. 615-624, 2016.
- SANTOS, K. P.; FURLAN, C. M. Substancias fenólicas e seu potencial bioativo. *In*: SANTOS, D. Y. A. C. (Org.). **Biossíntese, Funções e Aplicações dos Metabólitos Secundários de Plantas**. 1. Ed. Curitiba: appris, 2020. p. 165-186.
- SEELINGER, G.; MERFORT, I.; SCHEMPP, C. M. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-allergic activities of luteolin. **Planta Medica**, v. 74, n. 14, p. 1667-1677, 2008.
- SHEN, N. *et al.* Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. **Food Chemistry**, p. 132531, 2022.
- SILVA, L. R. *et al.* Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. **Acta toxicológica argentina**, v. 23, n. 1, p. 36-43, 2015.
- SILVA, N. C. C. *et al.* Antimicrobial activity and phytochemical analysis of crude extracts and essential oils from medicinal plants. **Natural Product Research**, v. 26, n. 16, p. 1510-1514, 2012.
- SILVEIRA, R. R.; FOGGIO, M. A.; GONTIJO, J. A. R. Effect of the crude extract of *Vernonia polyanthes* Less. on blood pressure and renal sodium excretion in unanesthetized rats. **Phytomedicine**, v. 10, n. 2-3, p. 127-131, 2003.
- SLIKA, H. *et al.* Therapeutic potential of flavonoids in cancer: ROS-mediated mechanisms. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112442, 2022.
- SOUZA, P. V. R. *et al.* *Vernonia polyanthes* (Spreng.) Less.: uma visão geral da sua utilização como planta medicinal, composição química e atividades farmacológicas. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 105-115, set. 2017.



- TAWORNCHAT, P. *et al.* Polymerized luteolin nanoparticles: synthesis, structure elucidation, and anti-inflammatory activity. **ACS Omega**, v. 6, n. 4, p. 2846-2855, 2021.
- TEMPONI, V. S. *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of ethanol extract from *Vernonia polyanthes* leaves in rodents. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, n. 3, p. 3887-3899, 2012.
- TIAN, C. *et al.* Investigation of the anti-inflammatory and antioxidant activities of luteolin, kaempferol, apigenin and quercetin. **South African Journal of Botany**, v. 137, p. 257-264, 2021.
- TOYANG, N. J.; VERPOORTE, R. A review of the medicinal potentials of plants of the genus *Vernonia* (Asteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 146, n. 3, p. 681-723, 2013.
- ULLAH, A. *et al.* Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5243, 2020.
- VAJDI, M. *et al.* Effects of luteolin on sepsis: a comprehensive systematic review. **Phytomedicine**, p. 154734, 2023.
- VERNONANTHURA polyanthes*. **Fitoterapia Brasil**, 2023. Asteraceae. Disponível em: <<https://fitoterapiabrasil.com.br/familia/asteraceae>>. Acesso em: 07 de abr. de 2023.
- VICENTE-SILVA, W. *et al.* Sakuranetin exerts anticonvulsant effect in bicuculline-induced seizures. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 36, n. 4, p. 663-673, 2022.
- WALTRICH, K. K.; HOSCHEID, J.; PROCHNAU, I. S. Antimicrobial activity of crude extracts and fractions of *Vernonia polyanthes* Less (assa-peixe) flowers. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, p. 909-914, 2015.
- WEN, K. *et al.* Recent research on flavonoids and their biomedical applications. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 5, p. 1042-1066, 2021.
- YULDASHEV, M. P. *et al.* Flavonoids from the aerial part of *Vicia subvillosa*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 43, p. 34-36, 2007.
- ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J. A.; ZUCOLOTTO, S. M. Flavonoides. *In*: SIMÕES, C. M. O. *et al.* (Orgs.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 209-234.

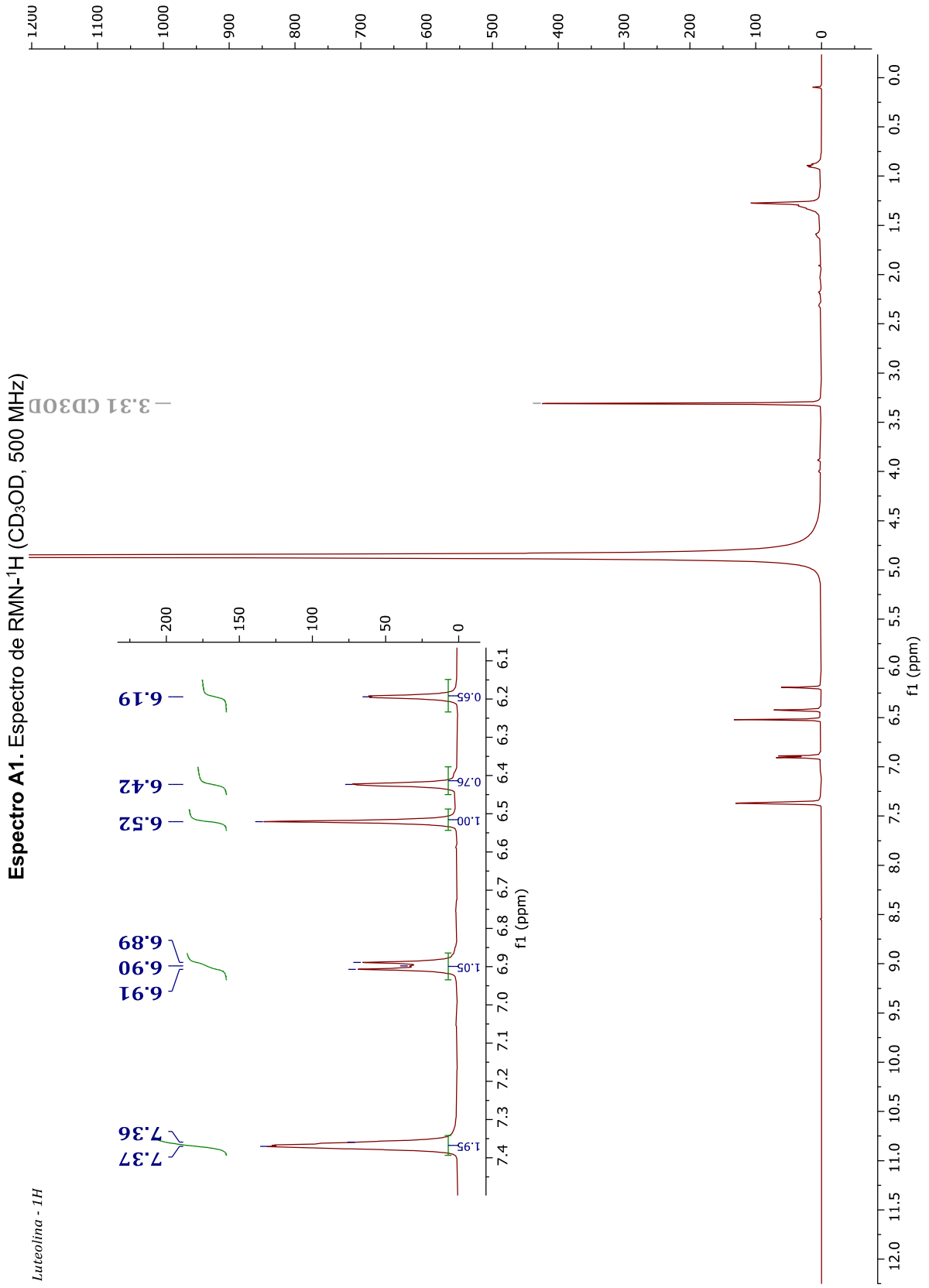
## ANEXOS

**Espectro A1.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz)

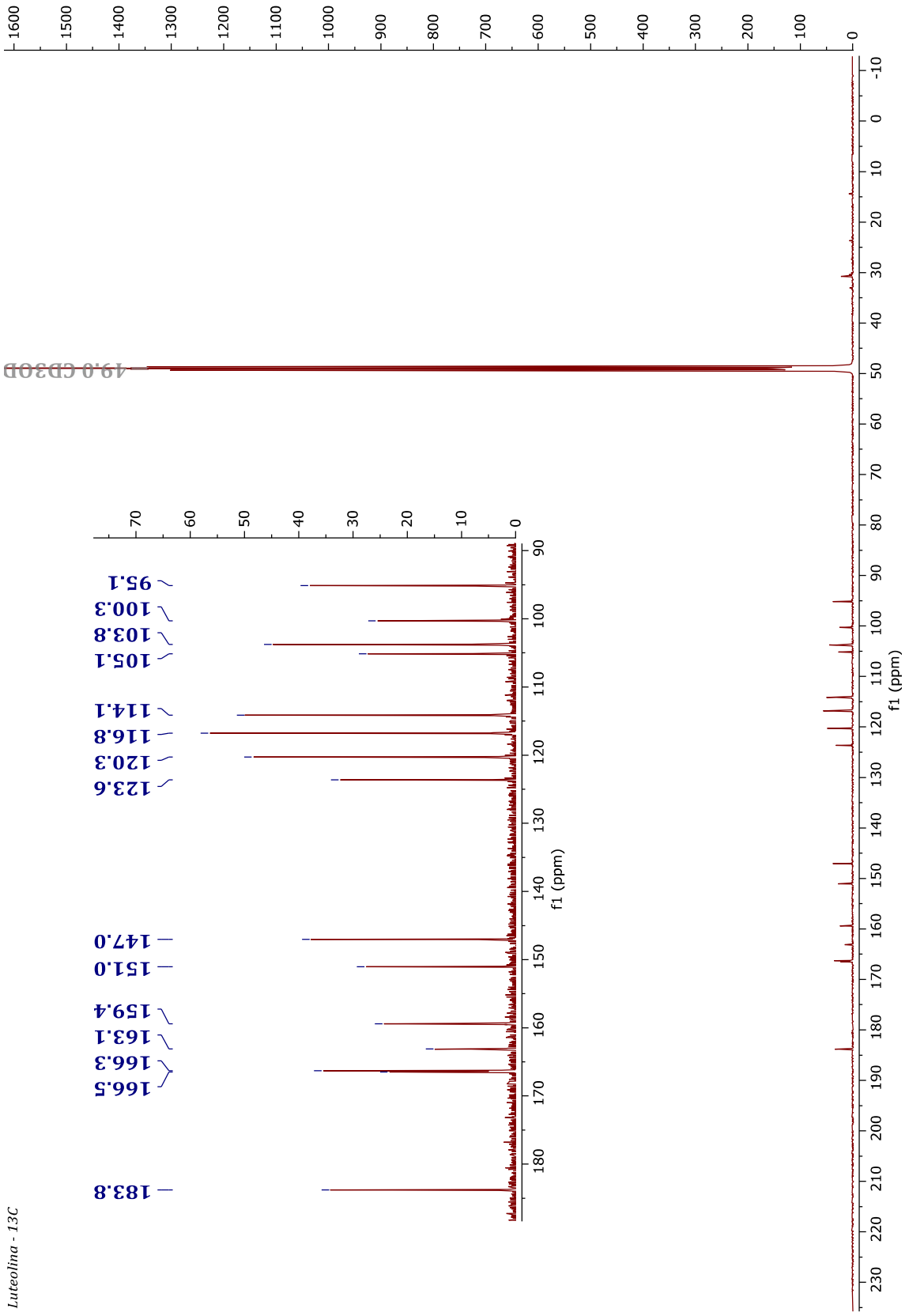
**Espectro A2.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz)

**Espectro A3.** Experimento HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500/125 MHz)

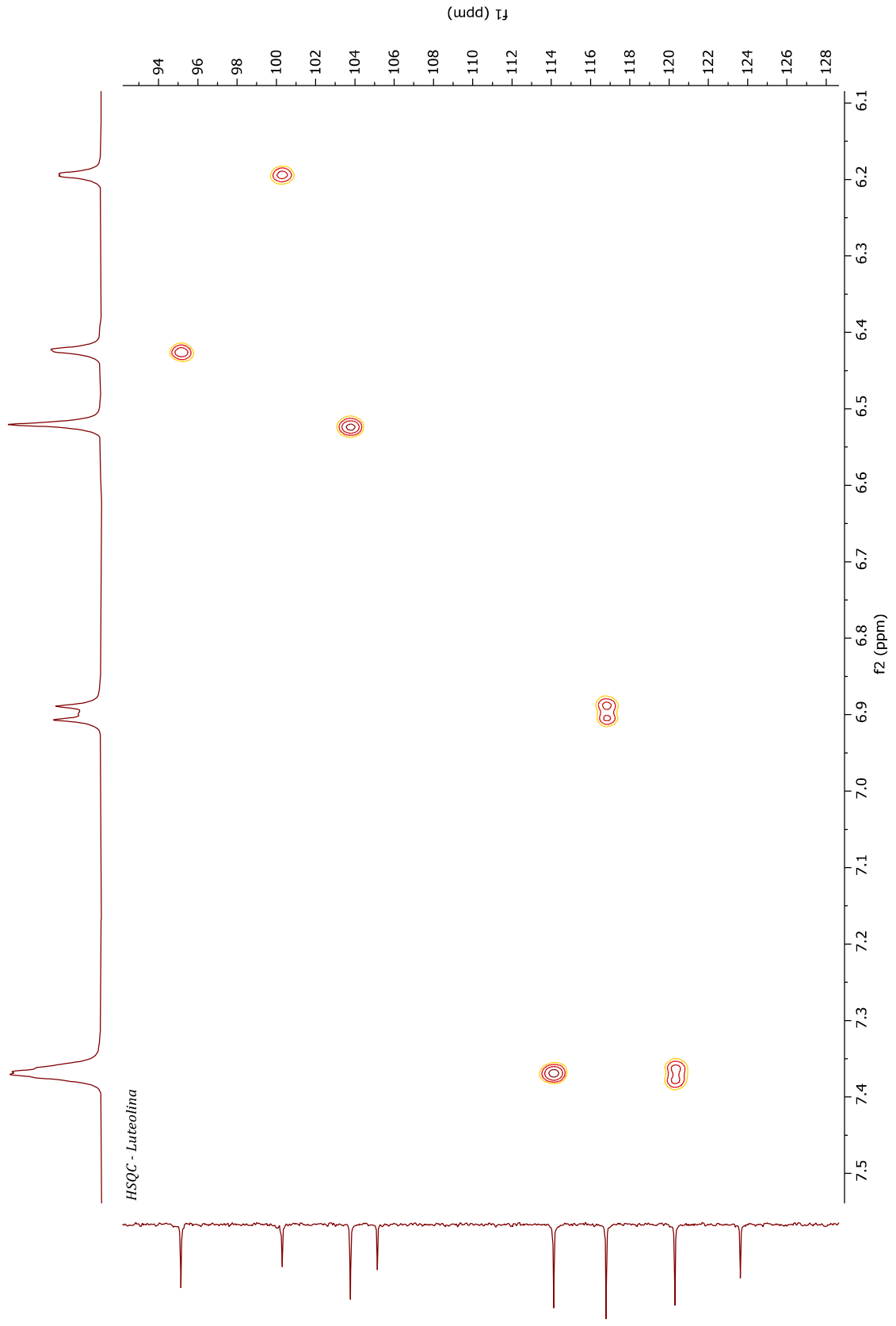
**Espectro A4.** Experimento HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500/125 MHz)



Espectro A2. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz)



**Espectro A3.** Experimento HSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500/125 MHz)



**Espectro A4.** Experimento HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500/125 MHz)

